

Notwendigkeit klinischer Prüfungen
bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit
von Inhalationsprodukten

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von
Kris Pelzer, geb. Schönfeld
aus Schwedt/Oder

Bonn 2012

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Aus der vorliegenden Dissertation wurde vorab veröffentlicht:

Pelzer, K, Schweim H. G.:

Technische Verbesserungen zugelassener Inhalationsprodukte – wie wird die
Zulassungsbehörde reagieren?

Arzneimittel & Recht 05/07

S. 220 - 224

1. Gutachter (Betreuer): Prof. Dr. Harald G. Schweim

2. Gutachter: Prof. Dr. Alf Lamprecht

Tag der Promotion: 03.12.2012

Erscheinungsjahr: 2013

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Univ.-Professor Dr. rer. nat. habil. H. G. Schweim am Pharmazeutischen Institut – Drug Regulatory Affairs der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. H. G. Schweim für seine konstruktiven Denkanstöße sowie für sein nicht zu bremsendes Engagement, mit dem ihm gelungen ist, den Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs aufzubauen und aus über ganz Deutschland verstreuten zum großen Teil berufstätigen Doktoranden und Mitarbeitern einen Arbeitskreis zu bilden. Lieber Herr Professor Schweim, durch Sie ist mein schon beinahe aufgegebener Traum nach zwei Jahrzehnten zu neuem Leben erwacht. Vielen Dank!

Ebenso bedanke ich mich bei Frau R. Schweim und Frau J. Schweim für die aufmunternden Gespräche während der Doktorandentreffen, die mir immer wieder neuen Mut zum Durchhalten gegeben haben.

Bei Herrn Prof. Dr. A. Lamprecht bedanke ich mich für seine Unterstützung als Zweitgutachter, die ich sehr zu schätzen weiß.

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Neugebauer und Frau Priv.-Doz. Dr. G. Ulrich-Merzenich danke für ihre Zeit, die sie mir als fachnahes und fachfremdes Mitglied der Prüfungskommission geschenkt haben.

Der Firma Infectopharm Arzneimittel GmbH, insbesondere Herrn Dr. M. Zöller, danke ich dafür, dass ich die vorliegende Arbeit parallel zur meinem Beschäftigungsverhältnis anfertigen konnte.

Meiner Kollegin Frau Dr. U. Beikert danke ich für ihre wertvollen Tipps gerade in der Anfangsphase, ihr stets offenes Ohr für meine Ideen und Gedankengänge und die langen Abende, die sie mit dem Korrekturlesen der fertigen Arbeit zugebracht hat.

Meiner lieben Familie danke ich für vielen endlosen Stunden, die sie mir für die Erstellung meiner Arbeit freigehalten haben, und ihre seelische und moralische Unterstützung. Ihr habt mir den Rücken gestärkt und mir die Kraft gegeben, diesen Weg bis zum Ende zu gehen. Herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Bedeutung inhalativer Arzneiformen.....	5
1.2 Historische Hintergründe	8
1.3 Bedeutung der Applikationseinheit von inhalativen Arzneiformen	15
1.4 Einfluss der Aerosolcharakteristik auf die Lungengängigkeit.....	18
2 Aufgabenstellung	22
3 Vorbetrachtungen.....	24
3.1 Begriffsdefinitionen	24
3.1.1 Definition der Zubereitungen zur Inhalation.....	24
3.1.2 Definition Inhalationsprodukt (inhalation product)	27
3.1.3 Gegenüberstellung „Inhalationsprodukte“ und „Zubereitungen zur Inhalation“	28
3.1.4 Die Begriffe „Therapeutische Äquivalenz“ und „Bioäquivalenz“	30
3.1.5 Produktperformance	33
3.1.6 Klinische Prüfung.....	33
3.2 Kurzvorstellung der bedeutendsten Inhalationsprodukte.....	34
3.2.1 Produkte zur Verneblung	34
3.2.2 Druckgas-Dosierinhalatoren (pressurised Metered Dose Inhaler - pMDI).....	36
3.2.3 Trockenpulver-Inhalatoren (Dry Powder Inhaler - DPI).....	38
3.2.4 Dosiervernebler (Metered Dose Nebuliser - MDN).....	41
3.3 Änderungen an Applikationseinheiten.....	42
4 Basisdokumentation zur Applikationseinheit	44
4.1 Allgemeines	44
4.2 Pharmazeutische Entwicklung (3.2.P.2 CTD)	45
4.2.1 Ziel der pharmazeutischen Entwicklung	46
4.2.2 Pharmazeutische Entwicklung: Aerosol-Charakteristik (3.2.P.2.2.3 CTD).....	47
4.2.3 Pharmazeutische Entwicklung: Behältnisverschlussystem (3.2.P.2.4 CTD).....	52
4.2.4 <i>In vitro</i> Daten bei Verzicht auf klinische Studien	57

4.3	Behältnisverschlussystem (3.2.P.7 CTD).....	58
4.4	Prüfung des Fertigpräparates (3.2.P.5 CTD).....	61
4.5	Stabilität (3.2.P.8 CTD).....	62
4.6	Präklinische Studien (4.2 CTD).....	63
4.7	Klinische Studien (5.3 CTD).....	64
4.7.1	Klinische Studien an neuartigen Inhalationsprodukten.....	64
4.7.2	Klinische Studien für generische und bibliographische Zulassungsanträge.....	66
5	Rechtlicher Rahmen für Änderungen an der Applikationseinheit.....	72
5.1	Grundlagen.....	72
5.2	Genehmigung von Änderungen von Arzneimitteln.....	75
5.3	Regulatorische Besonderheiten bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten.....	79
5.4	Regulatorische Besonderheiten bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten bis zum 31.12.2009.....	86
5.5	Auswirkungen der neuen Variations-Regelungen auf Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten.....	89
6	Diskussion der Notwendigkeit klinischer Studien bei Änderungsanzeigen an der Applikationseinheit.....	92
6.1	Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II.....	92
6.2	Historischer Kontext der Leitlinie CPMP/EWP/239/95.....	96
6.3	Aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.....	98
6.4	Therapeutische Äquivalenz bei Änderungen an der Applikationseinheit.....	100
7	Bedeutung von Bioäquivalenzstudien.....	108
7.1	Vorbetrachtungen.....	108
7.2	Material und Methoden.....	109
7.3	Grundtabellen.....	113
7.4	Ergebnisse der statistischen Auswertung.....	113
7.4.1	Studien zur Bestimmung der Lungendeposition.....	113

7.4.2 Studien zur Bestimmung von Plasmaspiegeln	118
7.5 Auswertung und Diskussion	123
8 Schlussfolgerungen und Ausblick	127
8.1 Entscheidungsbaum gemäß der aktuellen Rechtslage	127
8.2 Vorschläge für die Benennung spezieller Änderungstatbestände.....	129
8.2.1 Herleitung und Begründung.....	129
8.2.2 Vorschläge zur Ergänzung der Kategorisierungs-Leitlinie	131
8.3 Leitlinie über die Dokumentation für Änderungen vom Typ II.....	139
8.3.1 Ansatzmöglichkeiten.....	139
8.3.2 Entwurf einer Leitlinie zur Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II an Inhalationsprodukten.....	143
8.3.3 Vorteile einer Überarbeitung der Rechtslage	162
9 Zusammenfassung	163
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	167
Literaturverzeichnis	170
Anhänge	180

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CP	Centralised Procedure (Zentralisiertes Zulassungsverfahren)
CTD	Common Technical Document
CV	Coefficient of Variation
DCP	Decentralised Procedure (Dezentralisiertes Zulassungsverfahren)
DPI	Dry Powder Inhaler (Trockenpulver-Inhalator)
EG	Europäische Gemeinschaft
EM(E)A	European Medicines Agency
EWP	Efficacy Working Party
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HFA	Hydrofluoralkan
M	Mean
MDI	Metered Dose Inhaler (Dosierinhalator)
MDN	Metered Dose Nebuliser (Dosiervernebler)
MRP	Mutual Recognition Procedure (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung)
n	Anzahl der Stichproben
NfG	Note for Guidance
NTA	Notice to Applicants
OIP	Orally Inhaled Product
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
pMDI	pressurised Metered Dose Inhaler (Druckgas-Dosierinhalator)
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of the mean
SmPC	Summary of Product Characteristics
V	Variabilität
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use

1 Einleitung

1.1 Bedeutung inhalativer Arzneiformen

Gemäß § 2 AMG sind Arzneimittel

„Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

- 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder*
- 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder*
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder*
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“ [128]*

Jedes individuelle Arzneimittel wird charakterisiert durch seine Qualität, seine Wirksamkeit und sein Unbedenklichkeitsprofil. Die Qualität wird bestimmt durch den Herstellungsprozess und durch die im Arzneimittel zum Einsatz kommenden Komponenten. Zu den Komponenten gehören die Bestandteile der wirkstoffhaltigen Rezeptur und das Behältnisverschlussystem. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind ihrerseits abhängig von der Qualität des Arzneimittels und darüber hinaus in besonderem Maße von der Art, wie es am menschlichen Körper angewendet wird.

Man unterscheidet verschiedene Arten der Anwendung. Nicht jede Art der Anwendung ist für jeden Wirkstoff gleichermaßen geeignet. Folglich muss im Rahmen der Entwicklung jedes Arzneimittels zuerst die optimale Art der Anwendung gefunden werden. Orale Arzneiformen beispielsweise werden dem menschlichen Körper über den Magen-Darm-Trakt zugeführt. Die darin enthaltenen Wirkstoffe müssen gut resorbierbar sein und dürfen während der Magen-Darm-Passage keinen Schaden nehmen. Eine breite Palette von Wirkstoffen ist von sich aus hinreichend stabil gegenüber den Einflüssen des gastro-intestinalen Milieus. Empfindlichere Wirkstoffe können durch spezielle galenische Formulierungen während der Passage geschützt werden.

Für Wirkstoffe, die nicht gut im Gastro-Intestinal-Trakt resorbiert werden können, stellt die parenterale Anwendung mittels Infusion oder Injektion eine mögliche Alternative dar. Parenterale Arzneimittel müssen jedoch zwingend steril sein, um arzneimittel-induzierte Infektionen zu

vermeiden. Daher kommen für solche Arzneimittel besondere Herstellverfahren zum Einsatz.

Sowohl die orale als auch die parenterale Art der Anwendung sind dafür geeignet, den Wirkstoff in die systemische Zirkulation (den Blutkreislauf) des Patienten zu überführen. Über die systemische Zirkulation wird der Wirkstoff an den gewünschten Wirkort transportiert. Er gelangt aber zwangsläufig auch an andere Orte im menschlichen Körper. Dort kann er unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) verursachen.

Darüber hinaus gibt es die lokale Art der Anwendung (beispielsweise auf der Haut oder der Schleimhaut). Auch bei der lokalen Anwendung ist eine systemische Resorption des Wirkstoffes möglich. Diese ist in speziellen Fällen (z. B. bei transdermalen Pflastern) sogar erwünscht. In der Regel dient die lokale Anwendung jedoch dem Ziel, den Wirkstoff direkt an den Ort im menschlichen Körper zu bringen, an dem er benötigt wird. Systemische Wirkungen sind dabei unerwünscht und werden als Nebenwirkungen betrachtet.

Die Inhalation stellt eine Sonderform der lokalen Art der Anwendung dar. In Abhängigkeit vom Krankheitsbild erfolgt die Entwicklung eines inhalativen Arzneimittels gezielt im Hinblick auf die angestrebte Wirksamkeit, die sowohl systemisch als auch lokal sein kann. Keine andere Arzneiform bietet eine so breite Vielfalt an therapeutischen Möglichkeiten wie die inhalative. Der Grund dafür liegt in den charakteristischen chemisch-physikalischen Eigenschaften der inhalierbaren Aerosole und in der Anatomie der Atemwege. Die Aerosolpartikel werden in Abhängigkeit von ihrer Teilchengröße und ihrer Kinetik an unterschiedlichen Stellen in den Atemwegen deponiert und gelangen dementsprechend an unterschiedliche Wirkorte. Inhalative Arzneiformen stehen als feste oder flüssige Wirkstoffzubereitungen zur Verfügung, die vor der Anwendung zunächst mit Hilfe einer breiten Vielfalt von technischen Hilfsmitteln in inhalationsfähige Aerosole überführt werden.

Während der Inhalation erfolgt eine Verteilung der Wirkstoffzubereitung in den Atemwegen. Diese Verteilung bestimmt maßgeblich das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil des inhalativen Arzneimittels und ist ihrerseits abhängig von den charakteristischen pharmazeutischen Parametern des erzeugten Aerosols. Die pharmazeutische Charakteristik des Aerosols wird in erster Linie durch die Zusammensetzung (Galenik) der wirkstoffhaltigen Rezeptur bestimmt. Darüber hinaus hat auch das zur Herstellung des Aerosols verwendete technische Hilfsmittel einen entscheidenden Einfluss. Ein geeignetes technisches Hilfsmittel kann beispielsweise ein handelsüblicher Vernebler oder Zerstäuber sein, der vor seinem Einsatz zunächst befüllt wird. Es kann aber auch eine Applikationseinheit sein, die zum Behältnisverschlussystem gehört und somit ein untrennbarer Bestandteil des inhalativen Arzneimittels ist.

Über die pharmazeutische Charakteristik des erzeugten Aerosols beeinflusst das verwendete Inhalationshilfsmittel maßgeblich die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des inhalativen Arzneimittels (siehe Kapitel 1.3). Diese Besonderheit ist mit dem Vorteil einer hohen Flexibilität im Rahmen der Arzneimittelentwicklung verbunden, da man in dieser Phase gezielt ein geeignetes Inhalationshilfsmittel entwickeln oder auswählen kann, um die gewünschte Wirkstoffdeposition zu erreichen. Auf diese Weise erfolgt über die Modifikation der Aerosolcharakteristik eine Optimierung der vernebelten oder zerstäubten Wirkstoffformulierung, die bei anderen Darreichungsformen nicht möglich ist.

Die Kehrseite der Medaille ist jedoch, dass nachträgliche technische Änderungen an dem verwendeten Inhalationshilfsmittel potentiell Auswirkungen auf die pharmazeutische Charakteristik des erzeugten Aerosols und damit auf das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil eines bereits zugelassenen inhalativen Arzneimittels haben können. Dadurch unterscheiden sich inhalative Arzneiformen signifikant von allen anderen Arzneiformen, bei denen die zum Einsatz kommenden Applikationshilfen die charakteristischen Parameter der Wirkstoffzubereitung und damit die gewünschte Deposition nicht nachträglich verändern.

Inhalative Arzneiformen sind im Rahmen der Standardtherapie verschiedenster Atemwegserkrankungen unverzichtbar. Von größter Bedeutung ist heutzutage die Möglichkeit der lokal begrenzten und sofortigen Wirkung direkt am Zielort. Wenn der Wirkstoff nicht den „Umweg“ über eine systemische Zirkulation geht, wird bereits in geringer Dosierung eine therapeutisch wirksame Konzentration im Zielgewebe erreicht. Aus der reduzierten Menge an systemisch verfügbarem Wirkstoff resultiert in diesem Fall eine geringere Gefahr von systemischen Nebenwirkungen [2]. Dieser Vorteil wird in großem Umfang bei der Asthmatherapie genutzt.

Darüber hinaus besteht die Option, mittels Inhalation von feinsten lungengängigen Partikeln eine gezielte systemische Wirkung zu erreichen. Beispielsweise wird Epinephrin (Infectokrupp[®] Inhal) mit dem Ziel einer systemischen Verfügbarkeit inhaliert. Das im Januar 2006 von der EMA zugelassene weltweit erste inhalative Insulin-Präparat Exubera[®] konnte sich dagegen nicht behaupten. Bereits im Juni 2008 zog der Anbieter Pfizer die Zulassung zurück [105].

1.2 Historische Hintergründe

Die Geschichte der inhalativen Atemwegstherapie reicht bis in das Altertum zurück [1]. Bereits damals wusste man die heilende Wirkung der heißen Dämpfe aufgebrühter Kräuter zu schätzen. Die Inhalationstechnik in ihrer heutigen Form ist als Produkt des technischen Fortschrittes der letzten 100 Jahre noch vergleichsweise jung.

Die Abb. 1-1 zeigt eine grafische Darstellung der Anzahl aller veröffentlichten Patente mit einem Bezug zur inhalativen Anwendung von Arzneimitteln. Besonders deutlich wird in dieser Darstellung das stetig wachsende Interesse in den letzten Jahrzehnten. Vor allem die Jahre 2004 und 2005 waren bezüglich der veröffentlichten Patente Höhepunkte in der Geschichte der Inhalationstherapie.

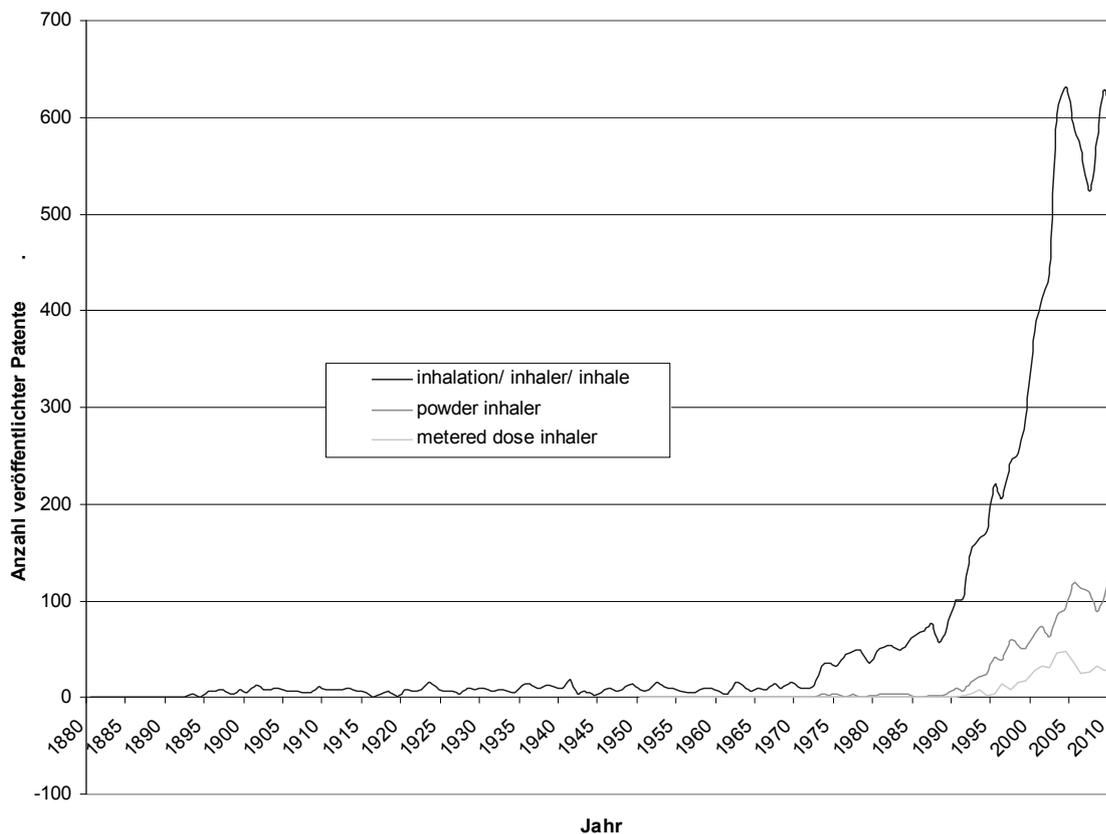


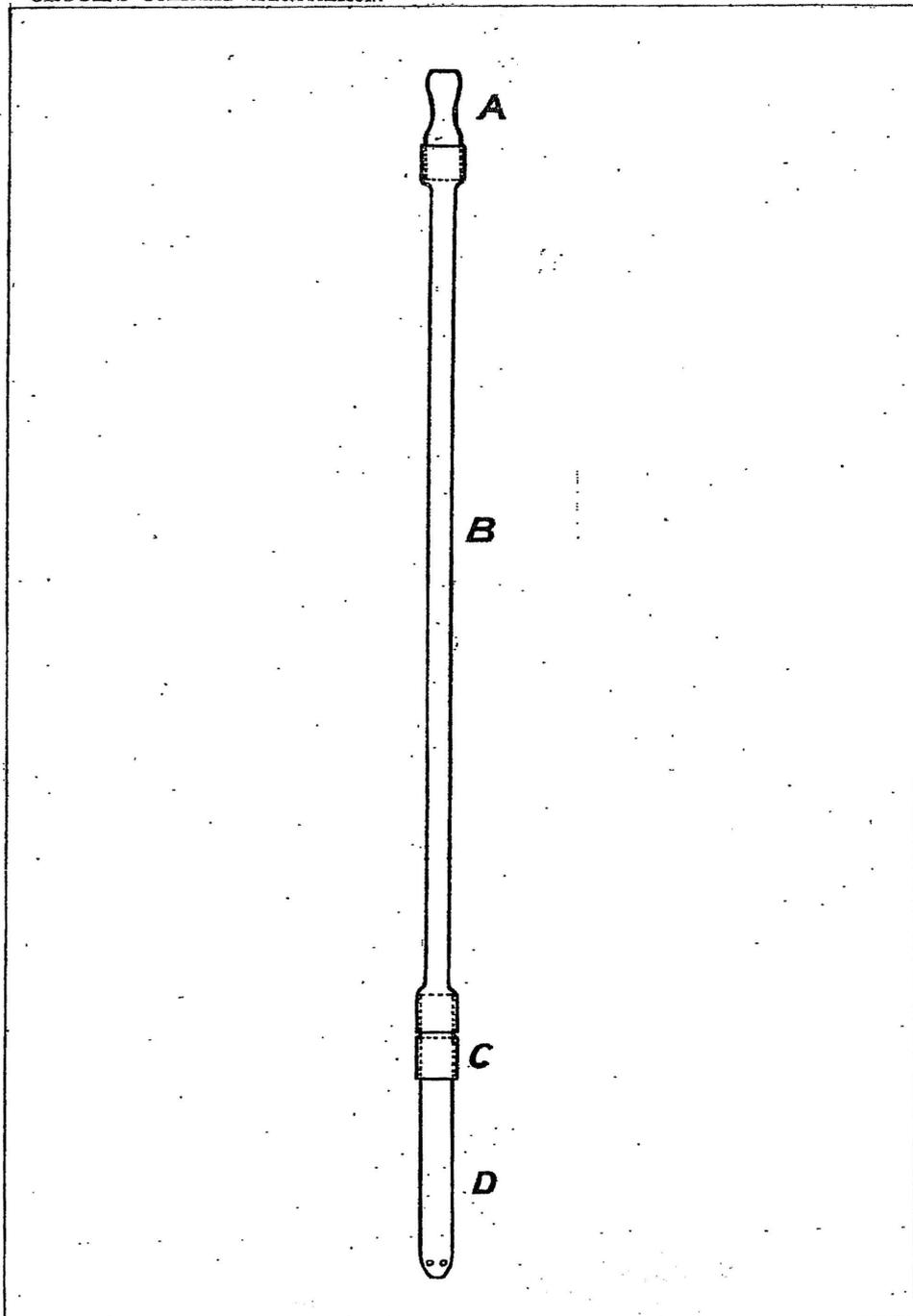
Abb. 1-1: *Veröffentlichte Patente zu Inhalation im Zeitraum 1880 bis 2010 (Quelle: Datenbank des europäischen Patentamtes <http://worldwide.espacenet.com>)*

Vorreiter für die Entwicklung von Inhalatoren war Europa. Hier wurden bereits 1893 die ersten Patente veröffentlicht. Erst 1920 folgten kanadische [z.B. Referenz 38] und US-amerikanische Patente [z.B. Referenz 39] auf diesem Gebiet. Diese Konstellation verschob sich jedoch schon bald zu Gunsten der US-Patente.

Am 30. September 1893 meldete Georg Crook in London die erste Apparatur zum Patent [29] an, die gemäß heutigem Sprachgebrauch als Inhalator bezeichnet werden kann. Dieses Gerät diente dazu, mittels Mundstück, über das ein Luftstrom erzeugt wurde, leicht flüchtige Substanzen (wie beispielsweise ätherische Öle) gezielt einseitig nasal zu applizieren. Das Patent besteht lediglich aus einer Zeichnung (Abb. 1-2) und einer halbseitigen Beschreibung (siehe Abb. 1-3) und doch kennzeichnet es den Beginn einer bahnbrechenden Entwicklung.

A.D. 1893. Aug. 25. N^o. 16,065.
CROOK'S COMPLETE SPECIFICATION.

(1 SHEET)



[This Drawing is a reproduction of the Original on a reduced scale.]

LONDON. Printed by DARLING and SON Ltd.
for Her Majesty's Stationery Office. 1893.

Malby & Sons, Photo-Litho.

Abb. 1-2: Zeichnung eines Inhalators - Patent 16,065, George Crook, 30. Sept. 1893 [29]

N^o 16,065

A.D. 1893

Date of Application, 25th Aug., 1893—Accepted, 30th Sept., 1893

COMPLETE SPECIFICATION.

Improved Apparatus to be Applied when Inhaling Volatile Substances.

I GEORGE CROOK of 267 Lord Street Southport in the County of Lancaster Chemist and Druggist do hereby declare the nature of this invention and in what manner the same is to be performed, to be particularly described and ascertained in and by the following statement:—

5 It consists of four parts (A) vulcanite or glass mouth piece (B) india rubber tube (C) vulcanite or glass cap (D) vulcanite or glass nozzle.

The mouth piece "A" fits in one end of the rubber tube B and the other end of the rubber tube B fits on the cap C and the cap C fits on the nozzle D. The nozzle D is a cylindrical tube tapering to a point at one end which is perforated in
10 5 places to allow the volatile substance to be blown up the nostril. The nozzle D contains absorbent material on which the volatile substance is poured.

In use the mouthpiece A is placed between the lips the nozzle D is inserted in either nostril then a gentle stream of air is blown through the apparatus carrying the volatile substances through the respiratory passages. The following are the
15 advantages of my invention.

1. Simplicity of apparatus for the more effectual application of volatile substances to the respiratory organs in cases of catarrh and allied complaints.

2. Reduction of waste of volatile substances in their application to the respiratory passages in cases of catarrh and allied complaints.

20 Having now particularly described and ascertained the nature of my said invention and in what manner the same is to be performed I claim that the following namely

Firstly (a) Vulcanite or glass mouthpiece

(b) India rubber tube

25 (c) Vulcanite or glass cap

(d) Vulcanite or glass nozzle

when severally connected as before described form an entirely new apparatus for the improved self administration of volatile substances to the nasal organs.

Dated this 19th day of August 1893.

30

GEO. CROOK.

London: Printed for Her Majesty's Stationery Office, by Darling & Son, Ltd.—1893

[Price 8d.]

Abb. 1-3: Beschreibung eines Inhalators - Patent 16,065, George Crook, 30. Sept. 1893 [29]

Ebenfalls gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden die ersten Patente für Dampf-Inhalatoren veröffentlicht [z.B. Referenzen 32, 33].

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts tauchte in den veröffentlichten Patenten erstmals der Begriff „Spray“ im Zusammenhang mit der inhalativen Atemwegstherapie auf [z.B. Referenzen 35, 36, 37, 58]. Obwohl man auch hier zunächst den Umweg über die Dampferzeugung ging, waren es doch die ersten Schritte auf dem Weg zur Inhalation von nicht flüchtigen Wirkstoff-Zubereitungen.

Darüber hinaus gab es zu dieser Zeit auch Bestrebungen, Asthma mittels Inhalation von medizinischem Rauch zu behandeln [z.B. Referenz 34].

Bereits in der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden die ersten Versuche unternommen, Antibiotika inhalativ zu applizieren. 1951 wurde das erste Patent veröffentlicht, das sich mit der Inhalation von kristallinem Penicillin in Pulverform befasst [40]. Bereits ein Jahr später war der Begriff „Pulver-Inhalator“ geprägt [41].

Obwohl man zu dieser Zeit bereits die FCKW-Technologie beherrschte, dauerte es weitere fünf Jahre, bis man diese äußerst vielseitig einsetzbaren Substanzen als Treibmittel für wirkstoffhaltige Lösungen und Suspensionen erschlossen hatte. Die Firma Riker Laboratories Inc. meldete 1956 ihr Patent für den weltweit ersten Druckgas-Dosierinhalator an [42]. Im Januar 1959 erfolgte die Veröffentlichung und bereits zwei Monate später erteilte die FDA die Zulassung für den Inhalator mit dem Namen Medihaler.

Die Ansprüche, die die Firma Riker Laboratories Inc. damals an ihren Inhalator stellte, gelten auch heute noch als fundamentale Beurteilungskriterien für pMDIs [42]:

- Stabile Rezeptur
- Keine toxischen oder anderen unerwünschten Wirkungen auf den Anwender
- Messfunktion mit konstanter Dosierung
- Treibgas ohne Druckschwankungen

Damit begann die Erfolgsgeschichte der pMDIs. Doch die Entwicklung der anderen Inhalationsgeräte ging ebenfalls weiter. 1974 tauchten die ersten Ultraschallvernebler auf [z.B. Referenz 45]. Im selben Jahr wurden auch die ersten Versuche patentiert, mittels Ventilator-technik die Pulver-Inhalatoren für ateminsuffiziente Patienten zugänglich zu machen [43]. Sieben Jahre später wurde der erste ateminduzierte Pulver-Inhalator patentiert [44].

Beschleunigt wurden diese Entwicklungen durch den sich ändernden umweltpolitischen Rahmen (siehe Tabelle 1-1), denn nach dem anfänglichen Höhenflug in der Entwicklung der pMDIs kam ein einschneidender Wendepunkt mit der Entdeckung der ozonschädigenden Wirkung der FCKWs. Mit dem Montrealer Protokoll, das im Rahmen seiner Folgekonferenzen zunehmend verschärft wurde, beschlossen die Vertragsstaaten den schrittweisen Ausstieg aus der Produktion und der Verwendung der so genannten „geregelten (d. h. ozonschädigenden) Stoffe“.

Dennoch behaupteten sich die pMDIs weiterhin. 1990 erschienen die ersten Spacer [47] und 1992 wurden die ersten Entwicklungen zur Reduzierung des FCKW-Anteils patentiert. Der Durchbruch gelang 1996 mit der Patentierung von pMDIs mit den Hydrofluoralkanen 134a [49] und 227 [50]. Diese beiden Treibgase waren in der Lage, die FCKWs vollwertig zu ersetzen. Der schrittweise Ausstieg aus der Technologie der FCKW-betriebenen pMDIs hatte begonnen.

1. Einleitung

1974	M. J. Molina und F. S. Rowland erkennen die Ozon abbauende Wirkung der FCKWs (1995 erhalten sie dafür den Nobelpreis für Chemie) [5].
1984	Nachweis des Ozonlochs über der Antarktis [5]
März 1985	Wiener Übereinkommen zum Schutz der Ozonschicht
16.09.1987	Montrealer Protokoll zur Reduktion des Verbrauchs an FCKW/Halonen und zur Festlegung eines Zeitplans für den Ausstieg aus der FCKW- und Halon-Technologie [15]
1990	Londoner Verschärfung des Montreal-Protokolls
06.05.1991	FCKW-Halon-Verbotsverordnung in Deutschland [12] (Ausnahmen für Arzneimittel entsprechend der BfArM-Bekanntmachung letzte Fassung vom 19.10.2004)
1992	Copenhagen Amendment des Montreal-Protokolls
1994	Verordnung (EG) Nr. 3093/94 des Rates über Stoffe, die zum Abbau der Ozonschicht führen [112]
Dezember 1997	Klimagipfel in Kyoto (16.02.2005 Inkrafttreten des Kyoto-Protokolls)
20.11.1998	Einigung über den schrittweisen Ausstieg aus FCKWs in pMDIs in Europa [6]
29.06.2000	Verordnung (EG) Nr. 2037/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates über Stoffe, die zum Abbau der Ozonschicht führen [10] (ersetzt 3093/94)
28.01.2004	Entscheidung der Kommission über die Zuteilung von Mengen geregelter Stoffe, die 2004 in der Gemeinschaft für wesentliche Verwendungszwecke gemäß der Verordnung (EG) Nr. 2037/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen sind (Liste der „nicht wesentlichen Stoffe“, das heißt Stoffe für die bereits FCKW-freie pMDIs verfügbar sind) [11]
17.05.2006	Verordnung (EG) Nr. 842/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über bestimmte fluorierte Treibhausgase [111]

Tabella 1-1: Meilensteine in der Geschichte der „geregelter Stoffe“

Hinsichtlich der Pulver-Inhalatoren arbeitete man gegen Ende des 20. Jahrhunderts vor allem an der Lösung des Problems der elektrostatischen Aufladung [z.B. Referenzen 51, 52]. Die elektrischen Vernebler wurden ebenfalls optimiert, beispielsweise durch den Einbau von Unterbrechern [z.B. Referenzen 53, 46].

Die aktuelle Forschung beschäftigt sich unter anderem intensiv mit dem Erschließen neuer Wirkstoffe für die Inhalation [z.B. Referenzen 60, 57, 54], mit der Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften von Pulvern zur Inhalation [z.B. Referenz 114] und mit der transpulmonalen Anwendung, die eine systemische Verfügbarkeit zum Ziel hat [z.B. Referenzen 55, 56]. Darüber hinaus ist man weiterhin bestrebt, die bestehenden Inhalationssysteme zu optimieren. Zu den jüngsten Entwicklungen zählen zum Beispiel langsam sprühende besonders kleine und handliche Taschenvernebler [z.B. Referenzen 61, 119].

1.3 Bedeutung der Applikationseinheit von inhalativen Arzneiformen

Die Applikationseinheit ist Bestandteil des Behältnisverschlussystems bestimmter inhalativer Arzneiformen. Sie dient dazu, die wirkstoffhaltige Zubereitung mittels Vernebelung oder Zerstäubung in ein inhalatives Aerosol zu überführen. Sowohl das Wirksamkeits- als auch das Unbedenklichkeitsprofil eines Inhalationsproduktes werden maßgeblich durch die pharmazeutische Charakteristik des erzeugten Aerosols und somit durch die zum Einsatz kommende Applikationseinheit beeinflusst. Nachfolgend werden die verschiedenen wirksamkeits- und unbedenklichkeitsrelevanten Parameter vorgestellt.

Wirksamkeitsrelevante Parameter

Entscheidend für die Wirksamkeit eines Inhalationsproduktes ist, dass die am Zielort deponierte Wirkstoffmenge eine therapeutisch wirksame Konzentration erreicht. Der Zielort in den Atemwegen wird durch die Indikation und den verwendeten Wirkstoff vorgegeben. Die Wirkstoffdeposition ist von verschiedenen Faktoren abhängig (s. Abb. 1-4).

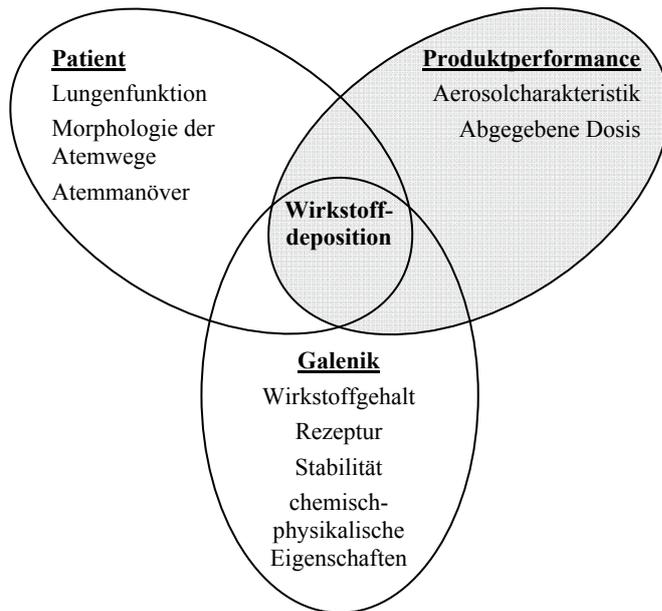


Abb. 1-4: Einflussfaktoren auf die am Zielort deponierte Wirkstoffmenge

An erster Stelle stehen die Galenik der wirkstoffhaltigen Formulierung und die patientenspezifischen Parameter wie beispielsweise die Lungenfunktion oder die Morphologie der Atemwege. Auch das Atemmanöver während der Inhalation ist für die Wirkstoffdeposition von Bedeutung. Die Patientenparameter unterliegen naturgemäß sehr starken inter-individuellen Schwankungen, die bei der Entwicklung von Inhalationsprodukten berücksichtigt werden müssen.

Darüber hinaus ist die Produktperformance von Bedeutung, die beeinflusst wird durch die Parameter der pharmazeutischen Charakteristik des erzeugten Aerosols (Kinetik der erzeugten Aerosolpartikel, Partikelgrößenverteilung) und der abgegebenen Dosis. Die Aerosolcharakteristik wiederum ist abhängig von den chemisch-physikalischen Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Zubereitung und von der verwendeten Applikationseinheit. Jedes Inhalationsprodukt zeichnet sich dadurch aus, dass die wirkstoffhaltige Zubereitung und die verwendete Applikationseinheit individuell aufeinander abgestimmt sind. Die galenischen Parameter der Formulierung, wie beispielsweise Oberflächenspannung, Viskosität, elektrostatische Aufladung oder Van-der-Waals-Kräfte, bestimmen gemeinsam mit den technischen Daten und dem Funktionsprinzip der Applikationseinheit direkt die Charakteristik des erzeugten Aerosols.

Grundsätzlich können alle Bauteile des Behältnisverschlussystems, die in Kontakt mit der wirkstoffhaltigen Zubereitung kommen, auf Grund von Interaktionen, wie beispielsweise Adhäsion

des Wirkstoffs an einzelnen Bauteilen, die abgegebene Dosis und damit auch die Wirkstoffdeposition beeinflussen.

Die **Aerosolcharakteristik** bestimmt die Verteilung des Wirkstoffes in den Atemwegen (siehe auch Kapitel 1.4). Zu hohe Aerosol-Geschwindigkeiten können beispielsweise bewirken, dass die Partikel nicht tief genug in die Atemwege eindringen oder im ungünstigsten Fall bereits im Rachenraum zurückprallen und somit gar nicht inhaliert werden. Ist dagegen die erzeugte Partikelgrößenverteilung ungeeignet für die beabsichtigte Indikation, wird der Wirkstoff nicht am gewünschten Zielort deponiert, sondern an anderer Stelle in den Atemwegen. Dies gilt sowohl für zu kleine als auch für zu große Partikel. Resultate dieser Fehldeposition können eine mangelnde Wirksamkeit und eine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen sein. Für das Erreichen der optimalen Partikelgröße ist eine sensible Abstimmung der verwendeten Applikationseinheit mit der wirkstoffhaltigen Rezeptur erforderlich. Bei pMDIs besteht darüber hinaus die Möglichkeit, die durch die Applikationseinheit erzeugte Partikelgrößenverteilung nachträglich mittels geeigneter Spacer derart zu modifizieren, dass die größeren Partikel genügend Zeit erhalten, noch im Spacer zu sedimentieren, so dass lediglich der Anteil an kleineren Partikeln für die Inhalation zur Verfügung steht. Bei allen anderen Inhalationsprodukten ist das nicht möglich.

Die **abgegebene Dosis** steht ebenfalls in direktem Zusammenhang mit der Wirksamkeit eines Inhalationsproduktes. Sie bezeichnet die Menge an Wirkstoff, die durch die Applikationseinheit in eine Aerosolform überführt wird und somit für die Inhalation zur Verfügung steht. Maximal diese Menge kann am Zielort deponiert und somit wirksam werden. Von der abgegebenen Dosis bleibt in der Regel ein Teil des Wirkstoffes im Mundstück der Applikationseinheit hängen.

Darüber hinaus kann es auf Grund von Unverträglichkeiten oder Wechselwirkungen des Wirkstoffes mit den Materialien des Behältnisverschlussystems durch Abbau oder Adsorption zu einer Reduktion des Wirkstoffgehaltes in der Zubereitung kommen. In diesem Zusammenhang ist insbesondere bei DPIs die elektrostatische Aufladung von Bedeutung, die bewirken kann, dass ein erheblicher Wirkstoffanteil an den Wänden der Applikationseinheit anhaftet.

Unbedenklichkeitsrelevante Parameter

Wie bei allen Arzneimitteln wird das Unbedenklichkeitsprofil von Inhalationsprodukten in erster Linie durch das therapeutische Fenster und das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffes bei erfolgreicher Deposition am gewünschten Zielort charakterisiert. Ebenfalls von großer Bedeutung ist der Wirkstoffanteil, der inhaliert und nicht am Zielort deponiert wird. Unbeabsichtigte

lungengängige Partikelfractionen können zum Beispiel unerwünschte systemische Wirkungen verursachen [14]. Die unerwünschte Deposition von größeren Mengen wirkstoffhaltiger Zubereitungen im Mund- und Rachenraum kann zu bronchialen oder gastro-intestinalen Nebenwirkungen führen [18].

Darüber hinaus ist das Verunreinigungsprofil ebenso wie für alle anderen Arzneimittel auch für Inhalationsprodukte von großer Relevanz für die Arzneimittelunbedenklichkeit. Es ist gekennzeichnet durch

- Wechselwirkungen der einzelnen Rezepturbestandteile untereinander,
- Abbauprodukte der einzelnen Bestandteile und
- **Wechselwirkungen der Formulierung mit den Materialien des Behältnisverschlussystems.**

Das Verunreinigungsprofil wird in erster Linie durch die Rezepturbestandteile bestimmt. Diese können untereinander in Wechselwirkung treten oder im Rahmen der Herstellung und Lagerung zu unerwünschten Bestandteilen (Verunreinigungen) reagieren. Das Behältnisverschlussystem ist ebenfalls von Bedeutung. Aus den Materialien der Applikationseinheit können toxische Substanzen in die Zubereitung migrieren. Darüber hinaus können Material-Unverträglichkeiten den Abbau der Bestandteile der Zubereitung auslösen, beschleunigen bzw. katalysieren, so dass im Ergebnis unerwünschte oder gar toxische Substanzen entstehen. Diese Verunreinigungen werden gemeinsam mit dem Wirkstoff inhaliert und können dadurch zu Nebenwirkungen führen.

1.4 Einfluss der Aerosolcharakteristik auf die Lungengängigkeit

Die Wahl einer geeigneten Lungengängigkeit der inhalierten Aerosolpartikel ist die Voraussetzung für die Wirkstoffdeposition am gewünschten Zielort und schlägt sich somit unmittelbar in der Wirksamkeit des Inhalationsproduktes nieder (siehe Kapitel 1.3).

Sie wird bestimmt durch die Parameter der Aerosolcharakteristik:

- Größe der Aerosolpartikel,
- Kinetik der Aerosolpartikel und
- Van-der-Waals-Kräfte.

Da die Aerosolcharakteristik in großem Maß von dem technischen Funktionsprinzip der zum Einsatz kommenden Applikationseinheit bestimmt wird, soll sie nachfolgend näher betrachtet werden.

Größe der Aerosolpartikel

Abb. 1-5 zeigt in sehr vereinfachter Darstellung den Zusammenhang zwischen Teilchengröße und Eindringtiefe in den Atemwegen. Entsprechend eignen sich größere Partikel von 20 – 30 μm besser für die Anwendung in der Tracheobronchialzone und Partikel in der Größenordnung von $< 3 \mu\text{m}$ besser für Anwendungen mit dem Ziel einer alveolaren Deposition und somit einer systemischen Verfügbarkeit.

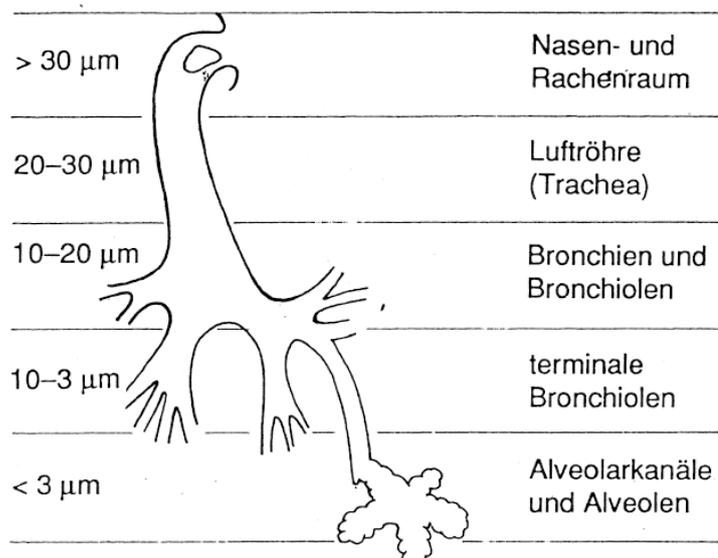


Abb. 1-5: Eindringtiefe inhalierter Teilchen in Abhängigkeit von ihrer Größe [8]

Ausgehend von den Ausführungen von S.P. Newmann [113] und N.A. Urbanetz [129] kann die Lungengängigkeit der verschiedenen Partikelfractionen wie folgt systematisiert werden:

Partikel $< 0,1 \mu\text{m}$

Die pulmonale Deposition von Partikeln, die kleiner sind als $0,1 \mu\text{m}$, ist sehr stark von der Brownschen Molekularbewegung abhängig. Diese Partikel werden umso besser in der Lunge

deponiert je kleiner sie sind. Partikel dieser Größenordnung sind kaum in Aerosolen enthalten. Daher ist Partikelfraktion für die Inhalationstherapie eher von untergeordneter Bedeutung.

Partikel 0,1 – 1 μm

Partikel mit einer Größe von 0,1 – 1 μm werden größtenteils wieder ausgeatmet.

Partikel >1 – 5 μm

Für Partikel, die größer sind als 1 μm , gilt: Je größer bzw. schwerer sie sind, desto besser werden sie auf Grund von Sedimentation bzw. Impaktion deponiert. Partikel von 1 – 4 μm dringen in die Alveolen ein und sorgen für eine systemische Verfügbarkeit des applizierten Wirkstoffes.

Partikel >5 – 8 μm

Partikel von >5 - 8 μm sind zu groß für eine alveolare Deposition. Sie wirken überwiegend lokal in den Atemwegen und tragen nicht zur systemischen Wirksamkeit bei.

Partikel >8 μm

Ab einer Partikelgröße von ca. 8 μm nimmt der Anteil der extrathorakalen Deposition stark zu. Der respirable Anteil verliert an Bedeutung. Die Deposition dieser Partikel im Mund-Rachen-Raum kann über Verschlucken zu unerwünschten gastro-intestinalen Wirkungen führen.

Für die Inhalationstherapie ist demzufolge das Partikelgrößenspektrum von ca. 2 – 8 μm von besonderer Bedeutung. Zur Veranschaulichung sollen die Ergebnisse von Stahlhofen et al. [zitiert in 113] dienen. Stahlhofen et al. ermittelten an monodispersen Aerosolpartikeln von 2 μm eine Deposition in den Atemwegen von 42 %, davon 40 % in den Alveolen und 2 % in der Tracheobronchialzone, 58 % wurden ausgeatmet. Bei Partikeln von 3 μm war die alveolare Deposition mit 50 % am größten (Tracheobronchialzone 7 % und Oropharynx 5 %, Exhalation 38 %). Mit zunehmender Partikelgröße sank die alveolare Deposition ebenso wie der Anteil der wieder ausgeatmeten Partikel. Die tracheobronchiale Deposition stieg bis auf 28 % und die Deposition im Oropharynx bis auf 60 % bei 8 μm Partikeln (alveolare Deposition 5 %, Exhalation 7 %).

Kinetik der Aerosolpartikel

Die Partikelkinetik wird durch zwei Faktoren beeinflusst: die Inhalationsgeschwindigkeit des Patienten und die Erzeugungsgeschwindigkeit am Inhalationssystem.

Bei langsamer Inhalation möglichst kombiniert mit einer Phase des angehaltenen Atems schweben die Partikel im Luftstrom. Die Deposition wird in diesem Fall vorrangig durch die Sedimentation bestimmt. Bei schneller Inhalation werden die Partikel mit dem Luftstrom weggerissen und prallen gegen Hindernisse, wie die Wände der Atemwege. Die Deposition wird also sehr stark durch Impaktion beeinflusst. Auch kleinere Partikel können so frühzeitig in den oberen Atemwegen zurückgehalten werden und nicht tiefer in die Lunge eindringen. Vergleichbare Auswirkungen hat auch eine hohe Geschwindigkeit mit der die Partikel durch das Inhalationssystem generiert werden.

Druckgas-Dosierinhalatoren sind dafür bekannt, Aerosolwolken mit sehr hohen Geschwindigkeiten zu erzeugen. Durch das Zwischenschalten von Spacern kann die Aerosolkinetik in einen für die beabsichtigte Anwendung besser geeigneten Bereich verschoben werden. Vernebler setzen die Partikel eher mit einer langsamen Geschwindigkeit frei. Manche Inhalationsprodukte (z.B. passive Pulver-Inhalatoren) erzeugen selbstständig gar keine Aerosolpartikel. Hier erzeugt ausschließlich der Atemfluss des Patienten, der sehr starken Schwankungen unterliegen kann, das inhalierbare Aerosol. Bei derartigen Systemen sind die Van-der-Waals-Kräfte von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus hat der aerodynamische Widerstand der Applikationseinheit einen Einfluss.

Van-der-Waals-Kräfte

Van-der-Waals-Kräfte wirken zwischen einzelnen Partikeln und halten sie zusammen. In bestimmten Pulver-Inhalatoren wird das Aerosol ausschließlich durch den Atemzug des inhalierenden Patienten erzeugt. Dabei muss der Patient die Van-der-Waals-Kräfte der Pulverpartikel überwinden, um sie im Luftstrom fein zu verteilen. Je kleiner die Partikel sind desto größer sind die sie zusammenhaltenden Kräfte und der erforderliche Atemstrom zur Desagglomeration. Ist der Atemstrom nicht ausreichend, bleiben größere Agglomerate bestehen. Je größer der Atemstrom ist, desto kleiner werden zwar die freigesetzten Partikel, desto größer wird aber auch der Einfluss der Impaktion. Zur Beseitigung dieses Mankos ist es beispielsweise möglich, die Partikeloberfläche derart zu modifizieren, dass die Van-der-Waals-Kräfte minimiert werden.

2 Aufgabenstellung

Zugelassene Arzneimittel bleiben in der Regel nicht eingefroren in ihrem Urzustand, der im Rahmen der Erteilung der Zulassung geprüft und für gut befunden wurde. So wie sich Wissenschaft und Technik weiter entwickeln, unterliegen auch Arzneimittel einer permanenten Veränderung. Diese Änderungen können geringfügig sein und keinerlei Auswirkungen auf die charakteristischen Eigenschaften bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels haben. Dazu zählt zum Beispiel die Einführung neuer Methoden in der Freigabepfung. Im Gegenzug gibt es auch Änderungen, die das Potential haben, die Qualität, die Wirksamkeit oder die Unbedenklichkeit des Arzneimittels spürbar zu verändert. Dazu zählen zum Beispiel Änderungen in der Zusammensetzung der Wirkstoffzubereitung.

Änderungen am Behältnisverschlussystem herkömmlicher Arzneimittel haben in der Regel lediglich Auswirkungen auf deren Qualität. Beispielsweise kann die Haltbarkeit von Tabletten durch die Einführung eines dichteren Blistermaterials verbessert werden. Inhalative Arzneimittel bilden diesbezüglich eine Ausnahme. Die enthaltene Wirkstoffzubereitung muss vor ihrer Anwendung zunächst mit Hilfe einer Applikationseinheit, die Bestandteil des Behältnisverschlussystems ist, in eine inhalationsfähige Form überführt werden. Dabei wirkt sich die pharmazeutische Charakteristik des entstehenden Aerosols unmittelbar auf den Therapieerfolg aus. Daher müssen Änderungen an der Applikationseinheit auch hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Inhalationsproduktes bewertet werden. Die vorliegende Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit der Frage, in wieweit bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit neue klinische Studien durchgeführt werden müssen, die belegen, dass durch geplante Änderung keine negativen Auswirkungen auf das therapeutische Profil zu erwarten sind.

Ausgehend von einer Darstellung der erforderlichen Zulassungsdokumentation für Applikationseinheiten (Kapitel 4) werden die regulatorischen Besonderheiten bei technischen Änderungen herausgearbeitet (Kapitel 5). Anhand dieser Vorgaben wird die Notwendigkeit klinischer Studien im Rahmen von Änderungsanzeigen an Applikationseinheiten diskutiert (Kapitel 6) und die Bedeutung von Bioäquivalenzstudien bei der Detektion der änderungsbedingten Auswirkungen auf das therapeutische Profil hinterfragt (Kapitel 7). In diesem Zusammenhang wird nach Surrogaten gesucht, die der zuständigen Behörde anstelle klinischer Studien vorgelegt werden können.

Auf Basis der recherchierten Informationen und gewonnenen Erkenntnisse werden Vorschläge zur Ergänzung des rechtlichen Rahmens für Änderungen an der Applikationseinheit von

Inhalationsprodukten unterbreitet. Darüber hinaus wird ein Entscheidungsbaum entwickelt, der dem Zulassungsinhaber eine Einschätzung ermöglicht, ob eine von ihm geplante Änderung an der Applikationseinheit neue klinische Studien erfordert oder nicht.

3 Vorbetrachtungen

3.1 Begriffsdefinitionen

3.1.1 Definition der Zubereitungen zur Inhalation

Inhalative Arzneiformen werden in der Monographie „Inhalanda“ [9] des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) als „Preparations for Inhalation“ bezeichnet.

Hierbei handelt es sich um flüssige oder feste Darreichungsformen, die als Dampf oder Aerosol (Dispersion fester oder flüssiger Teilchen in einem Gas) in der Lunge angewendet werden, um eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen. Die Zubereitungen enthalten einen oder mehrere Wirkstoff(e), die in einem geeigneten Vehikel gelöst oder dispergiert sein können.

Zurzeit definiert die Ph. Eur. die folgenden fünf Zubereitungen zur Inhalation (siehe dazu auch Tabelle 3-1).

Preparations to be converted into vapour (Zubereitungen, die in Dampf überführt werden) (Ph. Eur.)

„Preparations intended to be converted into vapour are solutions, suspensions, emulsions or solid preparations. They are usually added to hot water and the vapour generated is inhaled.“
[9]

Liquid preparations for nebulisation (Flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung) (Ph. Eur.)

„Liquid preparations for nebulisation are solutions, suspensions or emulsions intended to be converted into aerosols by nebulisers.“

Liquid preparations for nebulisation in concentrated form are diluted to the prescribed volume with the prescribed liquid before use. Liquid preparations for nebulisation may also be prepared from powders.

...

Nebulisers are devices that convert liquids into aerosols by high-pressure gases, ultrasonic vibration or other methods. They allow the dose to be inhaled at an appropriate active-substance delivery rate over an extended period of time involving consecutive inspirations and with a particle size that ensures deposition of the preparation in the lungs.

Nebulisers may be breath-triggered or use other means to synchronise or modify the nebuliser operation with the patient's breathing.” [9]

Pressurised metered-dose preparations for inhalation (Zubereitungen zur Inhalation in Druckgas-Dosierinhalatoren) (Ph. Eur.)

„Pressurised metered-dose preparations for inhalation are solutions, suspensions or emulsions supplied in containers equipped with a metering valve and which are held under pressure with (a) suitable propellant(s), which can act also as a solvent.“ [9]

Non-pressurised metered-dose preparations for inhalation (Zubereitungen zur Inhalation in Normaldruck-Dosierinhalatoren) (Ph. Eur.)

„Non-pressurised metered-dose preparations for inhalation are solutions, suspensions or emulsions for use with inhalers that convert liquids into aerosols using single or multiple liquid jets, ultrasonic vibration or other methods. The volume of liquid to be converted into an aerosol is pre-metered or metered by the inhaler so that the dose delivered from the inhaler can be inhaled with 1 or more inspirations.” [9]

Inhalation powders (Pulver zur Inhalation) (Ph. Eur.)

„Inhalation powders are supplied in single-dose or multidose containers. To facilitate their use, active substances may be combined with a suitable carrier. They are administered by powder inhalers. For pre-metered inhalers, the inhaler is loaded with powders pre-dispensed in capsules or other suitable dosage forms. For inhalers using a powder reservoir, the dose is created by a metering mechanism within the inhaler.“ [9]

3. Vorbetrachtungen

Die nachfolgende Tabelle 3-1 stellt die Gliederung der Zubereitungen zur Inhalation gemäß dem Europäischen Arzneibuch dar [9].

Zubereitungen zur Inhalation		
Zubereitungen, die in Dampf überführt werden	Zubereitungen, die zur Anwendung als Aerosol vorgesehen sind	
	<i>Flüssige Zubereitungen zur Inhalation</i>	<i>Feste Zubereitungen zur Inhalation</i>
	Flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung	Zubereitungen in Pulver-Inhalatoren
	Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren	
	Zubereitungen in Dosierinhalatoren	

Table 3-1: Gliederung der Zubereitungen zur Inhalation gemäß Ph. Eur. [9]

Für die Inhalation von Zubereitungen, die zur Anwendung als Aerosol vorgesehen sind, ist ein Inhalator als technisches Hilfsmittel erforderlich. Es stehen

- Inhalatoren mit Zerstäuber (Vernebler),
- Druckgas-Dosierinhalatoren
- Dosierinhalatoren/ -vernebler und
- Pulver-Inhalatoren zur Verfügung.

In der deutschsprachigen Fassung der Ph. Eur. wird der englische Begriff „Nebuliser“ übersetzt in „Inhalator mit Zerstäuber“. Die gültige Übersetzung für „Nebuliser Solution“ gemäß Standard Terms [103] lautet jedoch „Lösung für einen Vernebler“. Folglich sind die Begriffe „Zerstäuber“ und „Vernebler“ synonym zu gebrauchen. In den offiziellen Bezeichnungen der Darreichungsformen und den informativen Texten der Inhalationsprodukte findet man vorrangig den Begriff „Vernebler“, weil diesen die Standard Terms der EDQM zugrunde liegen.

In der Ph. Eur. erfolgt eine strenge Trennung zwischen der wirkstoffhaltigen Zubereitung zur Inhalation und dem zur Anwendung erforderlichen technischen Hilfsmittel. Der Begriff „Inhalator“ steht hier für das gesamte Behältnisverschlussystem. Dabei wird nicht unterschieden zwischen

dem Behältnis im engeren Sinne, das der Bevorratung der Wirkstoff-Zubereitung dient, und der für die inhalative Anwendung erforderlichen Applikationseinheit.

3.1.2 Definition Inhalationsprodukt (inhalation product)

Anders als die Ph. Eur. definiert die „Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products“ (EMA/CPMP/QWP/49313/2005 Corr) [20] Inhalatoren als Inhalationsprodukte im Sinne vollständiger Arzneimittel.

„Inhalation product: a drug product (including the device) whose intended site of deposition is the respiratory tract. The site of action may be local or systemic.“ [20]

Die Applikationseinheit ist gemäß dieser Leitlinie der Teil des Behältnisverschlussystems, der die Wirkstoffzubereitung in eine inhalierbare Form überführt und gleichzeitig dem Patienten die Inhalation ermöglicht.

„Device: the component(s) of the container closure responsible for delivering the drug to the respiratory tract“ [20]

Der Begriff „Inhalationsprodukt“ umfasst gemäß Definition der Leitlinie EMA/CPMP/QWP/49313/2005 Corr [20] sowohl die enthaltene Zubereitung als auch das Behältnis und die zur Anwendung erforderliche Applikationseinheit. Die Definition der Applikationseinheit (Device) bezeichnet ausschließlich diejenigen Komponenten des Behältnisverschlussystems, die für die Performance des Inhalationsproduktes verantwortlich sind.

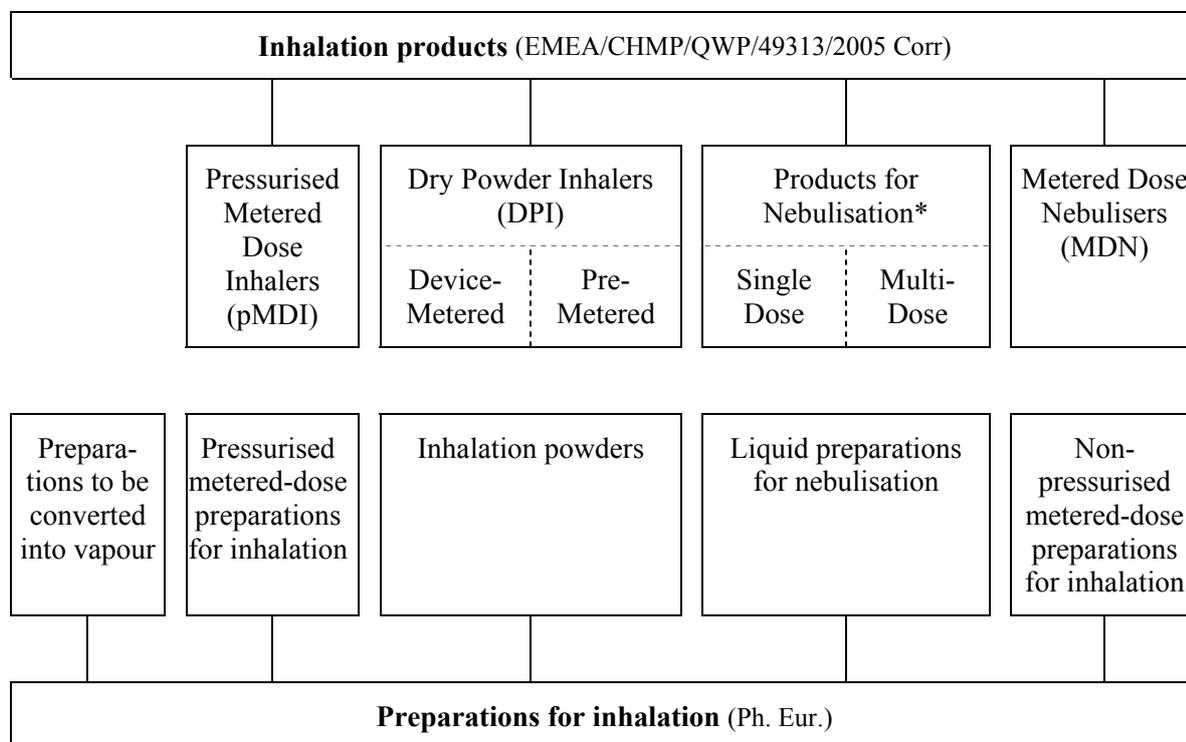
Darüber hinaus sind in den europäischen Leitlinien die Begriffe „actuator“ und „mouth piece“ zu finden [z.B. Referenz 73]. Auf Grund der Definition der abgegebenen Dosis (delivered dose) zum einen als „ex device“ [20] und zum anderen als „ex actuator“ [73] ist zu schlussfolgern, dass der Begriff „actuator“ als Synonym für den Begriff „device“ verwendet wird. Beide Begriffe stehen für die gesamte Applikationseinheit, die das inhalierbare Aerosol erzeugt. Der Begriff „mouth piece“ steht für den Teil der Applikationseinheit, der das Aerosol zum Mund des Patienten lenkt.

„Spacer“ oder „Holding Chambers“ sind zusätzliche Einheiten, die die inhalative Anwendung optimieren können. Sie sind nicht Bestandteil der Applikationseinheit oder des

Inhalationsproduktes, sondern separat erhältliche eigenständige Medizinprodukte. Bei pMDIs erwarten die Zulassungsbehörden, dass das Inhalationsprodukt auch immer in Kombination mit mindestens einem Spacer getestet wird. In diesem Fall ist die spätere Zulassung auch an die Verwendung dieses speziellen Spacers gebunden [106].

3.1.3 Gegenüberstellung „Inhalationsprodukte“ und „Zubereitungen zur Inhalation“

Wie die Begriffsdefinitionen zeigen, existieren im europäischen Sprachgebrauch zwei parallele Einteilungsvarianten für inhalative Arzneimittel: die Einteilung in **Zubereitungen zur Inhalation** gemäß Ph. Eur. [9] und die Einteilung in **Inhalationsprodukte** gemäß der Leitlinie EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 Corr [20]. Entsprechend stehen die Begriffe Dosiervernebler (MDN) bzw. Dosierinhalator (MDI), Druckgas-Dosierinhalator (pMDI) und Trockenpulver-Inhalator (DPI) entweder gemäß Ph. Eur. für Komponenten des Behältnisverschlussystems oder gemäß EMA-Leitlinie für vollständige Arzneimittel. Die Abb. 3-1 stellt die beiden Varianten einander gegenüber.



* Inhalationsprodukte ohne Applikationseinheit

Abb. 3-1: Gegenüberstellung Inhalationsprodukte [9] - Inhalative Arzneiformen [20]

Die inhalativen Arzneiformen gemäß Ph. Eur. [9] „Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren“, „Zubereitungen in Dosierinhalatoren“ und „Zubereitungen in Pulver-Inhalatoren“ finden ihre eindeutige Entsprechung in der Einteilung der Inhalationsprodukte gemäß Leitlinie [20] als pMDI, MDN und DPI. Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren und in Dosierinhalatoren werden als gebrauchsfertige Inhalationsprodukte angeboten. Die Anwendung von Zubereitungen in Pulver-Inhalatoren erfolgt ausschließlich mit Hilfe von speziell entwickelten Trockenpulver-Inhalatoren. Diese sind immer fester Bestandteil des Fertigarzneimittels, obwohl sie nicht zwingend untrennbar mit der Wirkstoffformulierung verbunden sein müssen. Es gibt Systeme, die mit einer abgemessenen Einzeldosis befüllt werden, und mehrfachdosierende Systeme, die mit einer Dosiereinrichtung ausgestattet sind.

Flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung werden unter Verwendung von eigenständigen Verneblern appliziert. Dabei wird die Zubereitung vor der Anwendung in den Vernebler umgefüllt. Die EMA definiert derartige Arzneimittel in ihrer Leitlinie als „Produkte zur Verneblung“. Der Vernebler an sich ist nicht unmittelbarer Bestandteil des Arzneimittels, muss jedoch in die Produktentwicklung und -prüfung einbezogen werden.

Zubereitungen, die in Dampf überführt werden, bleiben in der EMA-Leitlinie unberücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit werden die Begriffe Dosiervernebler (MDN), Druckgas-Dosierinhalator (pMDI) und Trockenpulver-Inhalator (DPI) als Inhalationsprodukte im Sinne der EMA-Leitlinie verwendet, da sich die anderen relevanten EMA-Leitlinien ebenfalls danach richten.

Druckgas-Dosierinhalatoren, Trockenpulver-Inhalatoren und Dosiervernebler unterscheiden sich zwar hinsichtlich Konstruktion und Funktionalität signifikant voneinander, haben jedoch eine große Gemeinsamkeit: Sie alle besitzen eine Applikationseinheit, die ein Aerosol erzeugt und somit die inhalative Anwendung erst ermöglicht.

Da Produkte zur Verneblung keine eigene Applikationseinheit besitzen, sondern mit einem separaten dem Medizinprodukterecht unterliegenden Vernebler angewendet werden, sind sie für die weiteren Betrachtungen in der vorliegenden Arbeit von untergeordneter Bedeutung.

3.1.4 Die Begriffe „Therapeutische Äquivalenz“ und „Bioäquivalenz“

Für die Betrachtungen zur Notwendigkeit klinischer Studien bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten ist es sinnvoll, weitere Begriffe näher zu definieren. Insbesondere die Begriffsdefinitionen zum Thema therapeutische Äquivalenz und Bioäquivalenz haben dabei einen hohen Stellenwert.

Therapeutische Äquivalenz (gemäß CPMP/EWP/QWP/1401/98)

„Efficacy and safety profile of the test and reference products are sufficiently comparable so that a clinically relevant difference between products can be reliably excluded.“ [106]

Therapeutische Äquivalenz zweier Arzneimittel bedeutet, dass die beiden Arzneimittel vergleichbare Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofile (das heißt vergleichbare therapeutische Profile) besitzen, so dass es keine klinisch relevanten Unterschiede gibt. Wirkstoff, Darreichungsform, Dosierung und Bioverfügbarkeit spielen für diese Definition keine Rolle. Es können zwei beliebige Arzneimittel miteinander verglichen werden.

Vor allem bei generischen Zulassungsanträgen stellt sich die Frage nach der Äquivalenz von Originator und Generikum. Hierbei ist jedoch nicht die therapeutische Äquivalenz gefragt, sondern die wesentlich enger definierte Bioäquivalenz, bei der Bedingung ist, dass die beiden Arzneimittel pharmazeutisch äquivalent oder zumindest pharmazeutische Alternativen sind. Die Definitionen dieser Begriffe werden nachfolgend gegeben, erläuternde Ausführungen folgen im Anschluss daran.

Generikum (gemäß Artikel 10(2)b der Richtlinie 2001/83/EG)

„Generikum‘: Ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. ...“ [68]

Bioäquivalenz (gemäß CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1)

„Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure a comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy.“ [118]

Pharmazeutische Äquivalenz (gemäß CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1)

„Medicinal products are pharmaceutically equivalent if they contain the same amount of the same active substance(s) in the same dosage form that meet the same or comparable standards.

Pharmaceutical equivalence does not necessarily imply bioequivalence as differences in the excipients and/or the manufacturing process can lead to faster or slower dissolution and/or absorption“ [118]

Pharmazeutische Alternativen (gemäß CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1)

Pharmaceutical alternatives are medicinal products with different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active moiety, which differ in dosage form or strength.“ [118]

Bioverfügbarkeit (gemäß CPMP/EWP/QWP/1401/98)

“Bioavailability means the rate and extent to which the active substance or active moiety is absorbed from a pharmaceutical form and becomes available at the site of action.

In the majority of cases substances are intended to exhibit a systemic therapeutic effect, and a more practical definition can then be given, taking into consideration the substance in the general circulation is in exchange with the substance at the site of action:

Bioavailability is understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation.“ [66]

3. Vorbetrachtungen

Arzneimittel sind pharmazeutisch äquivalent, wenn sie dieselbe Menge an Wirkstoff, der die gleichen oder vergleichbaren Standards erfüllt, in derselben Darreichungsform enthalten. Pharmazeutische Äquivalenz induziert nicht zwangsläufig Bioäquivalenz, da beispielsweise Unterschiede in den sonstigen Bestandteilen bzw. der Herstellung zu unterschiedlicher Bioverfügbarkeit führen können.

Pharmazeutische Alternativen enthalten zwar denselben Wirkstoff, unterscheiden sich jedoch in dessen chemischer Form (z.B. anderes Salz, Ester) oder in ihrer Darreichungsform oder Stärke. Auch pharmazeutische Alternativen können gemäß Definition bioäquivalent sein.

Zwei Arzneimittel sind bioäquivalent, wenn sie pharmazeutisch äquivalent oder pharmazeutische Alternativen sind und wenn ihre Bioverfügbarkeiten nach Verabreichung in derselben Dosierung so ähnlich sind, dass Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Wesentlichen gleich sind. Folglich resultiert aus Bioäquivalenz zwangsläufig therapeutische Äquivalenz. Bioäquivalenz lässt sich definitionsgemäß für systemisch wirkende und auch für lokal wirkende Arzneimittel nachweisen. Sie ist nicht zwingend an die Wirkstoffbestimmung in der systemischen Zirkulation gebunden. Die Definition der Bioverfügbarkeit beschränkt sich nicht auf die Bestimmung von Plasmaspiegeln; in der Praxis ist diese jedoch am gängigsten. Die Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. [118] beschränkt sich daher auf Studien, in denen Plasmaspiegel-Zeit-Verläufe miteinander verglichen werden. Folglich sind ausschließlich systemisch wirkende Arzneimittel angesprochen, wenn Studien gemäß der Bioäquivalenz-Leitlinie gefordert werden.

Zur Prüfung der Bioäquivalenz sind gemäß der Definition von Generika Bioverfügbarkeitsstudien erforderlich. Der Term „Bioverfügbarkeit“ bezeichnet die Rate und das Ausmaß der Absorption eines Wirkstoffes aus seiner Darreichungsform sowie seiner Verfügbarkeit am Wirkort (bei systemisch wirksamen Substanzen: seiner Verfügbarkeit in der systemischen Zirkulation). Folglich kann man bei systemisch wirkenden Arzneimitteln die Bioverfügbarkeit am Zielort über die systemisch verfügbare Wirkstoffmenge ermitteln. Bei lokal wirkenden Arzneimitteln muss die lokale Verfügbarkeit direkt ermittelt werden.

Die Definition der Bioverfügbarkeit entstammt der EMA-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 zur Bioverfügbarkeit/ Bioäquivalenz [66]. Sie wurde mit In-Kraft-treten der revidierten Fassung der Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118] am 1. August 2010 ersatzlos gestrichen. Der Verlust dieser Definition könnte zu weitreichender Verunsicherung bei den Zulassungsinhabern führen. Der Begriff der Bioverfügbarkeit ist Gegenstand verschiedener Regularien, wie beispielsweise der ICH-GCP-Richtlinie 2001/20/EG und der Richtlinie 2001/83/EG. Ohne die Definition kann der Zulassungsinhaber nicht mehr überprüfen, was genau gemeint ist, wenn der

Begriff Bioverfügbarkeit verwendet wird.

3.1.5 Produktperformance

Die Performance eines Inhalationsproduktes charakterisiert die pharmazeutischen Parameter des erzeugten Aerosols und beeinflusst auf direktem Weg das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil (siehe Kapitel 1.3 und 1.4). Sie ist gemäß der Leitlinie zur pharmazeutischen Entwicklung CPMP/QWP/155/96 [70] ein Indikator für die Freisetzung des Wirkstoffes aus der pharmazeutischen Form am Zielort.

“The performance can be considered as an indicator of the delivery of a drug from the dose form to the target site and will depend upon the type of dose form and the route of administration.” [70]

Ausgehend von dieser Begriffserklärung wird die Performance von Inhalationsprodukten durch die Parameter Partikelgrößenverteilung und abgegebene Dosis charakterisiert. Darüber hinaus ist auch die Aerosolkinetik von Bedeutung.

3.1.6 Klinische Prüfung

Da sich die vorliegende Arbeit mit der Notwendigkeit klinischer Prüfungen beschäftigt, ist diese Begriffsdefinition von besonderem Interesse. Gemäß der seit 2001 gültigen ICH-GCP-Richtlinie 2001/20/EG [98] bezeichnet der Begriff „Klinische Prüfung“

„jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.“ [98]

Der Begriff „klinische Prüfung“ beschränkt sich definitionsgemäß nicht nur auf Wirksamkeits- und Unbedenklichkeits-Studien. Er umfasst alle Studien am Menschen, folglich auch Bioverfügbarkeitsstudien und Studien zur Bestimmung der lokalen Verfügbarkeit (Depositionsstudien).

3.2 Kurzvorstellung der bedeutendsten Inhalationsprodukte

3.2.1 Produkte zur Verneblung

Unter den Inhalationsprodukten nehmen die „Products for Nebulisation“ eine Sonderstellung ein, da sie selbst keine Applikationseinheit enthalten. Ihre Anwendung erfolgt mit Hilfe von eigenständigen, dem Medizinprodukterecht unterliegenden Verneblern (z.B. Pari eFlow[®] rapid). Es gibt elektrische Vernebler, die auf Druckluft- oder Ultraschalltechnologie basieren, und Pumpzerstäuber, die manuell betrieben werden. Letztere sind auf Grund ihrer Partikelgrößenverteilung jedoch eher für die Anwendung in den oberen Atemwegen geeignet. Besonders effektiv arbeiten Geräte, die an das Atemmuster des jeweiligen Patienten angepasst werden, wie beispielsweise das AKITA[®]-System [62]. Bei derartigen Systemen wird die pulmonal zu verabreichende Menge unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren direkt programmiert.

Darüber hinaus können auch parenterale Zubereitungen (z.B. Lösungen zur Injektion oder Infusion) vernebelt werden, wenn sie für die inhalative Art der Anwendung geeignet und zugelassen sind. Von besonderem Interesse ist diese Option für Antibiotika, bei denen sich eine eigenständige inhalative Darreichungsform am Markt nicht rentieren würde. Die Zubereitungen stehen üblicherweise in Ampullen oder Flaschen zur Verfügung und werden vor der Anwendung in einen handelsüblichen Vernebler umgefüllt (z.B. Gernebcin[®]).

Zurzeit bietet der Handel verschiedene Verneblertypen an, die sich signifikant hinsichtlich ihrer Performanceparameter (z.B. Output-Rate, Restvolumen) und der Qualität des erzeugten Aerosols (z.B. Partikelgrößenverteilung) unterscheiden. Es gibt Inhalatoren, die alveolar deponierbare Partikel erzeugen und somit eine systemische Verfügbarkeit ermöglichen (z.B. Pari LC Sprint[®] [131]) und auch Geräte, die hauptsächlich größere Partikel erzeugen und damit eher für eine lokale Deposition in den oberen Atemwegen ausgelegt sind (z.B. der Pari Sole[®] N, der das Aerosol zusätzlich auf 37°C erwärmt [130]).

In Abb. 3-2 werden ein Aerodose[®] Inhaler und ein Pari LC Plus[®] beispielhaft miteinander verglichen. Obwohl beide Geräte bezüglich der erzeugten Feinpartikelfraktion (1-7 µm) mit 73 % und 70 % vergleichbar sind, beträgt der respirable Anteil der eingefüllten Dosis beim Aerodose[®] Inhaler ca. 70 %, beim Pari LC Plus[®] auf Grund des größeren Restvolumens dagegen nur 8,4 % [104]. Während für die Anwendung mit einem Aerodose[®] Inhaler ca. 0,3 ml Wirkstoff-Zubereitung ausreichen, sind bei Einsatz eines Pari LC Plus ca. 3 ml erforderlich.

Auf Grund der technischen Unterschiede zwischen den verschiedenen im Handel verfügbaren

Verneblern sind Zulassungen von Produkten zur Verneblung in zunehmendem Maße an verifizierte Vernebler gebunden. Diese Vernebler werden explizit in der SmPC erwähnt. Sollen darüber hinaus andere Vernebler eingesetzt werden, so ist es erforderlich, deren Eignung ebenfalls nachzuweisen.

TABLE 2. AEROSOL CHARACTERISTICS DURING SIMULATED ADULT TIDAL BREATHING

Device	Aerodose Inhaler		Pari LC Plus
Mode of Operation	Breath Actuated		Breath Enhanced
VMD (μm)	4.0		4.8
GSD	2.1		2.3
% FPF (1–7 μm)	73%		70%
Nominal Dose Volume (mL) ^a	0.30	0.60	3.00
Residual Volume (mL) ^b	0.01	0.01	1.50*
Respirable Mass (mg) ^c	0.17	0.35	0.21
Respirable Mass as % of dose ^d	68%	70%	8.4%*
Treatment Time (min) ^e	1.2	2.5	9.7*

Footnotes

- a. Volume of single-dose medication placed in unit.
- b. Volume of drug remaining in the unit after end of dose.
- c. Emitted dose (assayed from filter) x laser diffraction %FPF_(1–7).
- d. Emitted dose / nominal dose.
- e. Minutes required to deliver a complete dose (aerosolization ended).

* Significant difference by ANOVA; $p < 0.05$.

Abb. 3-2: Vergleich der Aerosol-Charakteristika von Aerodose[®] Inhaler und Pari LC Plus[®] [104]

Beispiel

Im Rahmen des Zulassungsantrags für das Präparat Ventavis (Wirkstoff Iloprost, zur Behandlung von Patienten mit primärerer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik) wurde eine Vernebler-Vergleichsstudie an 6 verschiedenen Verneblersystemen durchgeführt. Die drei getesteten Ultraschallvernebler erwiesen sich auf Grund ihrer erhöhten Output-Rate als nicht

geeignet für das geprüfte Präparat. Sie setzten bis zu 10 µg in weniger als 3 Minuten frei. Aus Gründen der Arzneimittelunbedenklichkeit sollte die vernebelte Dosis jedoch 5 µg in 4 Minuten nicht überschreiten. Von den drei getesteten Düsenverneblern konnten lediglich zwei als geeignet empfohlen werden. Der dritte Düsenvernebler war nicht in der Lage, aus 2 ml Lösung die geforderte Wirkstoffmenge (5 µg Iloprost) zu vernebeln. [23]

Auf Grund ihrer Größe, ihres Gewichtes und ihrer Abhängigkeit von einer Stromquelle werden elektrische Vernebler in der Regel stationär benutzt, das heißt in Kliniken, Arztpraxen oder im Rahmen der Heimtherapie. Der Trend geht jedoch auch in Richtung Batterie-/Akku-betriebener Geräte mit einem geringeren Restvolumen (z.B. Pari eFlow[®] rapid oder Aerodose[®] Inhaler). Diese sind hinsichtlich Größe und Gewicht deutlich handlicher und bezüglich der Menge an benötigter Wirkstoff-Zubereitung sparsamer als die herkömmlichen Vernebler. Daher treten derartige Geräte in direkte Konkurrenz zu den Dosierverneblern (siehe Kapitel 3.2.4).

3.2.2 Druckgas-Dosierinhalatoren (pressurised Metered Dose Inhaler - pMDI)

PMDIs haben in der heutigen Atemwegstherapie einen festen Platz und gewinnen trotz der umwelttechnischen Herausforderungen der letzten Jahrzehnte (siehe Kapitel 1.2) auch weiterhin an Bedeutung.

PMDIs sind klein, handlich und unabhängig von elektrischer Energie. Aus diesem Grund erfreuen sie sich im notfallmäßigen Einsatz besonderer Beliebtheit. Sie sind einfach zu bedienen und verhältnismäßig preiswert. Zurzeit stehen beispielsweise pMDIs für Steroide, Dinatrium-chromoglycat und Beta2-Mimetika zur Verfügung [4].

PMDIs können bis zu mehrere hundert Dosen (wenige Mikrogramm bis einige Milligramm) eines Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches enthalten. Das abgegebene Volumen liegt zwischen 25 µl und 100 µl pro Hub.

Nach Auffassung der FDA zählen pMDIs zu den kompliziertesten Arzneimittel-Applikationssystemen, die sich derzeit im Markt befinden [21]. Sie bestehen in der Regel aus einem Druckgefäß, das die Zubereitung (Suspension oder Lösung) enthält, und einem Ventil, das gleichzeitig als Verschluss und Applikationseinheit dient (siehe Abb. 3-3 und Abb. 3-4), mit aufgesetztem Mundstück.

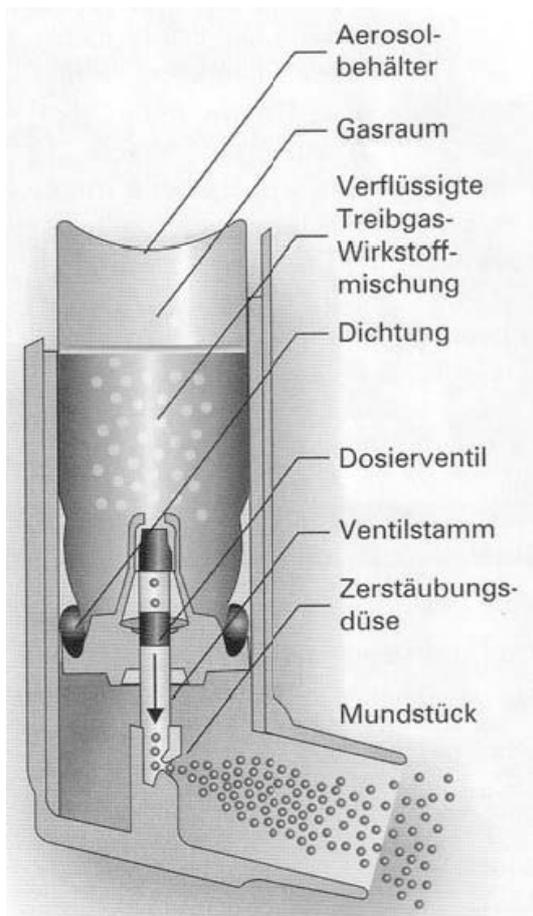
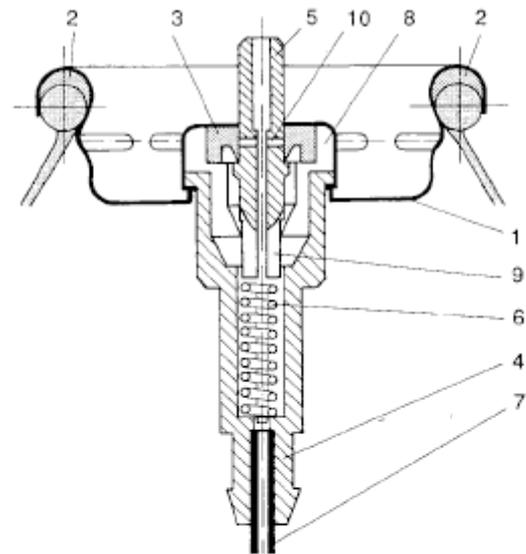


Abb. 3-3: pMDI [132]



- 1 Ventileller mit Bördelrand zum Verbördeln mit dem Aerosolbehälter
- 2 Außendichtung mmit Bördelrand zur Abdichtung zwischen Ventileller und Aerosolbehälter
- 3 Innendichtung (eigentliche Ventildichtung)
- 4 Ventilgehäuse bzw. Ventilkörper
- 5 Stamm, Ventilsitz und Federpfanne
- 6 Feder
- 7 Steigrohr
- 8 Dosierkammer
- 9 Federpfanne
- 10 Einlaßöffnung

Abb. 3-4: Dosierventil für pMDIs [8]

Das inhalierbare Wirkstoffaerosol wird unabhängig vom Atemfluss des Patienten mit Hilfe eines Treibgases erzeugt. Auf diese Weise ist auch noch bei schwacher Atmung eine Anwendung möglich. Die Koordination von Sprühen und Atmen erfordert ein gewisses Maß an Übung, da die Aerosolwolke innerhalb der sehr kurzen Zeit von ca. 0,2 s [27] in den Rachenraum gesprüht wird. Mit Hilfe von Spacern kann die Anwendung optimiert werden. Spacer (siehe Abb. 3-5) werden gemäß Medizinproduktegesetz gesondert zertifiziert. Sie sind jedoch hinsichtlich ihrer Eignung für das Inhalationsprodukt zu prüfen und zuzulassen und werden daher als Bestandteil der Zulassung explizit in der SmPC des Inhalationsproduktes erwähnt. Auch inspirationsgetriggerte pMDIs (z.B. Autohaler[®], siehe Abb. 3-6) sind inzwischen verfügbar [27].

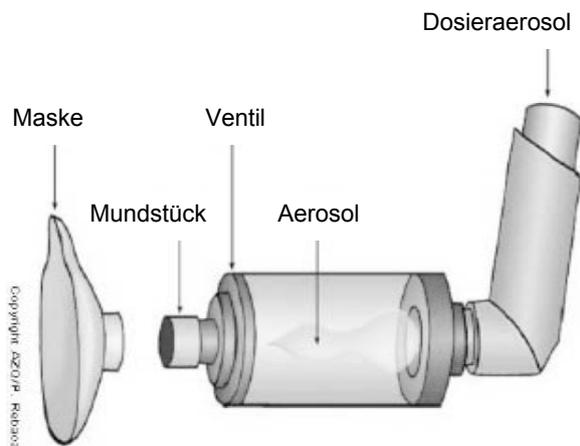


Abb. 3-5: Spacer [133]

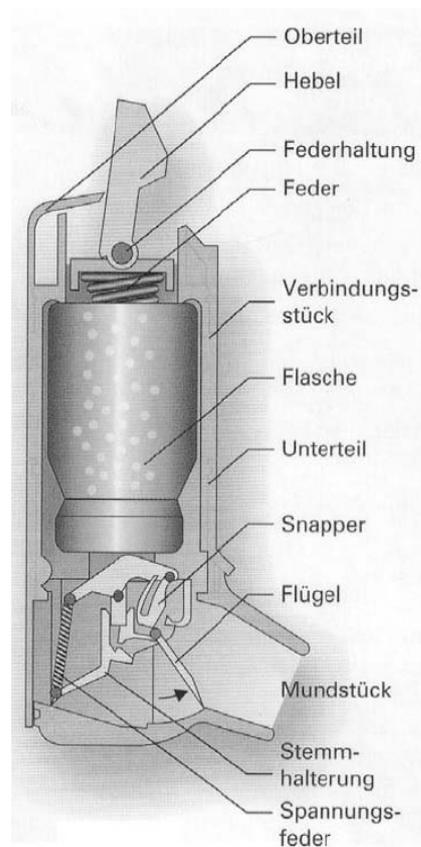


Abb. 3-6: Autohaler® [132]

3.2.3 Trockenpulver-Inhalatoren (Dry Powder Inhaler - DPI)

Seit Beginn der Maßnahmen zum Ausstieg aus der FCKW-Anwendung gewannen DPIs zunehmend an Bedeutung (siehe Kapitel 1.7).

Die Suche nach einer Möglichkeit, Pulver im trockenen Zustand zu inhalieren, erwies sich als große technische Herausforderung. Im Ergebnis entstand eine breite Vielfalt komplexer, zum Teil einzigartiger Ausführungen von Trockenpulver-Inhalatoren. Die Abb. 1-1 in Kapitel 1 veranschaulicht dieses Phänomen. Die Anzahl der jährlich veröffentlichten Patente zu DPIs ist zurzeit mehr als doppelt so hoch wie die Anzahl der jährlich veröffentlichten Patente zu pMDIs.

DPIs gibt es als Wegwerf-Modelle, wie beispielsweise der nicht wiederbeladbare Turbohaler® (siehe Abb. 3-8), die bereits vordosierte Wirkstoffmengen in Einzeldosiskammern enthalten und nach Gebrauch der letzten Dosis entsorgt werden, oder als Mehrweg-Modelle, wie der wiederbeladbare Diskhaler® (siehe Abb. 3-7), der vor der Anwendung erst befüllt werden muss.

Darüber hinaus gibt es Modelle mit Wirkstoff-Reservoir und Dosiervorrichtung, wie beispielsweise den Novolizer[®] (siehe Abb. 3-9).

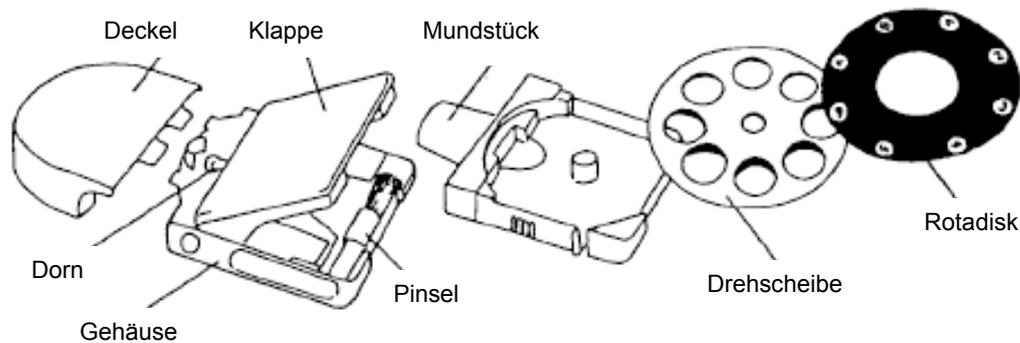


Abb. 3-7: Diskhaler[®] [5]

DPIs werden in der Regel über den Atemzug des inhalierenden Patienten gesteuert. Auch die Freisetzung des Wirkstoffes wird sehr stark vom Atemfluss bestimmt. Somit entfällt zwar die erforderliche Koordination zwischen Auslösen des Sprühstoßes und Einatmen, jedoch können atem-insuffiziente Patienten grundsätzlich Probleme haben, derartige Systeme anzuwenden. Aus diesem Grund arbeiten die pharmazeutischen Unternehmer an Neuentwicklungen, die nur einen geringen Luftstrom zur Aktivierung benötigen (z.B. Foradil[®] Certihaler[™]). Der optionale Einsatz von Spacern zur Verbesserung der Inhalation ist bei DPIs nicht möglich.

3. Vorbetrachtungen

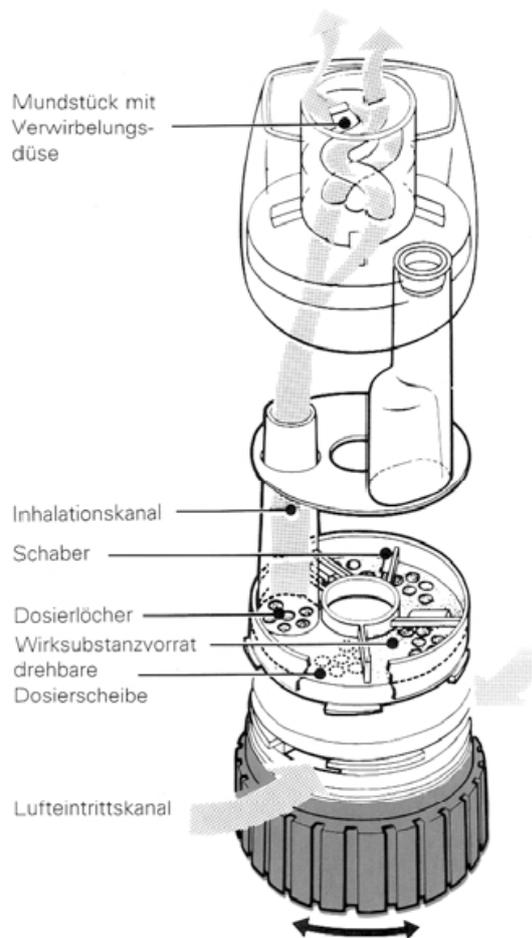


Abb. 3-8: *Turbohaler*[®] [132]

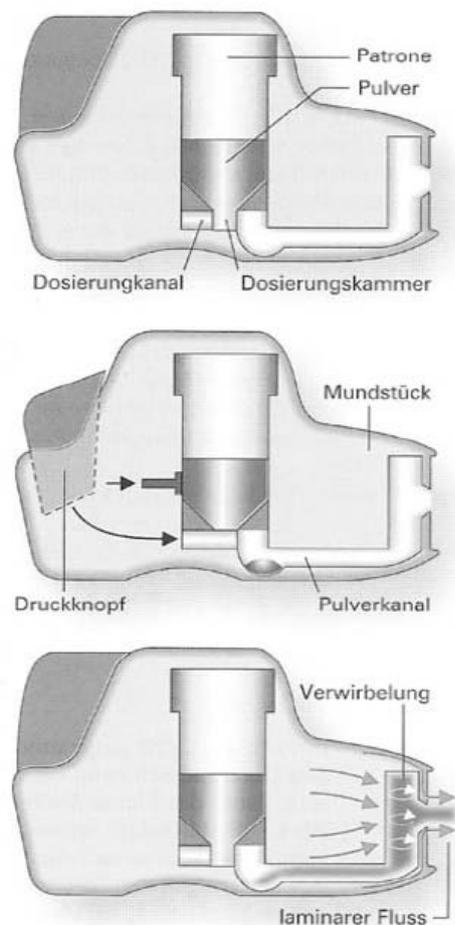


Abb. 3-9: *Novolizer*[®] [132]

Trockenpulver-Inhalatoren sind zurzeit unter anderem erhältlich für Steroide (z.B. Beclometason, Budesonid, Fluticason), Sympathomimetika (z.B. Salbutamolsulfat, Fenoterol), Parasympatholytika (z.B. Ipratropiumbromid, Oxytropiumbromid) und Dinatrium-Cromoglicinat [5]. Auf Grund ihrer erzeugten Partikelverteilung sind sie vorrangig für eine lokale Therapie der Atemwege geeignet. DPIs zählen ebenso wie die pMDIs zu den kompliziertesten derzeit am Markt verfügbaren Applikationssystemen [21]. Die hier vorgestellten Varianten stehen lediglich stellvertretend für die breite Vielzahl der entwickelten Systeme.

3.2.4 Dosiervernebler (Metered Dose Nebuliser - MDN)

Dosiervernebler der jüngsten Generation wie der Respimat[®] vereinen in sich die Vorzüge von Druckgas-Dosierinhalatoren und elektrischen Verneblern. Sie arbeiten unabhängig von Treibgasen und elektrischer Energie, erzeugen aber im Gegensatz zu den bisher bekannten manuellen Pumpzerstäubern eine lungengängige Fraktion an Feinpartikeln und sind zudem unabhängig von der Lungenfunktion des Patienten. Die erzeugte Sprühwolke ist nach Angabe des Herstellers des Gerätes so lang anhaltend, dass die Koordination zwischen Auslösen und Einatmen unproblematisch ist. [81]

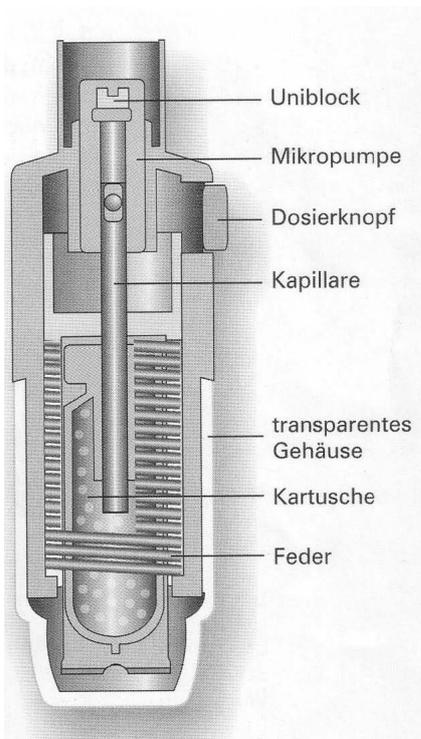


Abb. 3-10: Respimat[®] [132]

Auf Grund der erzeugten Partikelgrößenverteilung sind Dosiervernebler auch für eine systemische Therapie geeignet. Der Berodural[®] Respimat[®] Soft Inhaler (Berodural[®] Respimat[®] 20/50 Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation) ist beispielsweise in der Lage, Aerosolpartikel zu erzeugen, die zu 70 % eine Größe von max. 5,8 μm haben, so dass die Lungendeposition bei ca. 40 % liegt [28].

3.3 Änderungen an Applikationseinheiten

Im Markt befindliche Inhalationsprodukte unterliegen wie alle Arzneimittel einer kontinuierlichen Weiterentwicklung. Auch Applikationseinheiten bleiben davon nicht ausgenommen. Mögliche Ursachen für Änderungen an Applikationseinheiten können sein:

- Optimierung einzelner Bestandteile (wissenschaftlich-technischer Fortschritt)
- Anpassung an neue regulatorische Vorgaben, wie beispielsweise der nachträgliche Einbau einer Zählvorrichtung
- wirtschaftliche Aspekte, wie beispielsweise der Lieferantenwechsel für einen Kunststoffbestandteil, weil der bisherige Lieferant seine Produktion auf Grund der REACH-Anforderungen eingestellt hat

Die Palette möglicher Änderungen ist sehr vielfältig, und die Auswirkungen auf das therapeutische Profil des betroffenen Inhalationsproduktes können sehr unterschiedlich sein. Nachfolgend werden Beispiele möglicher Änderungen und ihre Bedeutung für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgestellt.

Änderungen nicht produktberührender nicht performancerelevanter Bauteile

Nicht produktberührende nicht performancerelevante Teile der Applikationseinheit haben primär keinen Anteil an der Erzeugung des inhalierbaren Aerosols. Sie sind stattdessen unter anderem für den Produktschutz verantwortlich. Es handelt sich hierbei beispielsweise um Verschlusskappen, die das Eindringen von Feuchtigkeit verhindern. Änderungen dieser Bauteile können Auswirkungen auf die Qualität oder die Haltbarkeit des betroffenen Inhalationsproduktes haben. In der Regel sind keine direkten Auswirkungen auf das Wirksamkeits- oder Unbedenklichkeitsprofil zu erwarten, wenn sich die pharmazeutischen Parameter des erzeugten Aerosols nicht ändern. Es ist unbedingt auszuschließen, dass eine neue Verschlusskappe einen geringeren Schutz vor Feuchtigkeit bietet und der gestiegene Wasseranteil zu geänderten Eigenschaften des erzeugten Aerosols führt, die ihrerseits wiederum das therapeutische Profil beeinflussen können.

Änderungen produktberührender nicht performancerelevanter Bauteile

Änderungen des Materials oder der Abmessungen produktberührender Teile können Auswirkungen auf die Interaktionen der Wirkstoffzubereitung mit der Behältnisoberfläche haben und somit indirekt das therapeutische Profil beeinflussen. Die Wirkstoffadsorption kann zunehmen oder abnehmen, was wiederum zu einer verminderten oder erhöhten Wirkstoffdosis führt. Die Art und Menge der migrierenden Substanzen kann sich ändern, was sich in einem geänderten Unbedenklichkeitsprofil niederschlägt. Vor allem aber sind die chemisch-pharmazeutischen Auswirkungen beispielsweise auf Stabilität, Robustheit oder Dichtigkeit von Bedeutung.

Änderungen einzelner performancerelevanter Bauteile

Werden einzelne Bauteile verändert, die maßgeblich die Produktperformance beeinflussen, können auf Grund einer geänderten pharmazeutischen Charakteristik des erzeugten Aerosols gravierende Auswirkungen auf das Wirksamkeits- oder Unbedenklichkeitsprofil die Folge sein. Kommen die Teile darüber hinaus über längere Zeit mit der Wirkstoff-Zubereitung in Berührung, besteht die Möglichkeit, dass das therapeutische Profil des Arzneimittels durch die Wechselwirkungen mit der wirkstoffhaltigen Zubereitung verändert wird.

Die chemisch-pharmazeutische Charakteristik des Inhalationsproduktes, gekennzeichnet durch Stabilität, Robustheit und Dichtigkeit, kann ebenfalls beeinflusst werden. Änderungen der Bedienbarkeit sind kaum zu erwarten und eher geringfügig, beispielsweise durch einen veränderten Kraftaufwand beim Betätigen des Auslösers.

Austausch der vollständigen Applikationseinheit

Bei einem Austausch der gesamten Applikationseinheit muss mit umfangreichen Auswirkungen auf das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil gerechnet werden. Darüber hinaus können sich sowohl Robustheit und Haltbarkeit als auch die Bedienbarkeit des Inhalationsproduktes grundlegend ändern.

4 **Basisdokumentation zur Applikationseinheit**

4.1 **Allgemeines**

Forderung	Fundstelle in der Dokumentation
In Bezug auf die Charakteristik des erzeugten Aerosols ist die Auswahl der verwendeten Applikationseinheit nachvollziehbar zu begründen.	3.2.P.2.2.3 (Pharmaceutical Development - Drug Product) Physicochemical and Biological Properties 3.2.P.2.4 Container Closure System
Die verwendete Applikationseinheit ist detailliert zu beschreiben.	3.2.P.7 Container Closure System
Die pharmazeutische Eignung der Applikationseinheit ist nachzuweisen.	3.2.P.2.2.3 (Pharmaceutical Development - Drug Product) Physicochemical and Biological Properties 3.2.P.2.4 (Pharmaceutical Development) Container Closure System 3.2.P.5 Control of Drug Product 3.2.P.8 Stability
Die toxikologische Unbedenklichkeit der aus der Applikationseinheit extrahierbaren oder auf Grund von Interaktionen entstehenden Substanzen ist nachzuweisen.	4.2 (Non-clinical) Study Reports
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Inhalationsproduktes in seiner Gesamtheit (einschließlich der Applikationseinheit) sind zu belegen.	5.3 Clinical Study Reports

Tabelle 4-1: Unterlagen zur Applikationseinheit in der Zulassungsdokumentation

Im Rahmen eines Zulassungsantrages für ein Arzneimittel werden der zuständigen Behörde Unterlagen vorgelegt, die ihr die Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ermöglichen. Diese Dokumentation ist entsprechend den „Notice to Applicants“ [69] im CTD-Format zu verfassen. In einem typischen Zulassungsdossier für Inhalationsprodukte sind, wie aus der Tabelle 4-1 ersichtlich ist, an mehreren Stellen umfangreiche Informationen über die Applikationseinheit enthalten. Für die Beurteilung einer späteren Änderung an der Applikationseinheit ist es unumgänglich, den bis dahin gültigen Status quo der Zulassungsunterlagen zu kennen. Daher gibt dieses Kapitel einen Abriss über die relevante Dokumentation zur verwendeten Applikationseinheit.

4.2 Pharmazeutische Entwicklung (3.2.P.2 CTD)

Quellen

<i>Ph. Eur., Inhalanda</i>	[9]
<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>NTA - CTD</i>	[69]
<i>Leitlinie zur pharmazeutischen Entwicklung</i>	[70]
<i>Ph. Eur., Zubereitungen in Druckbehältnissen</i>	[71]
<i>Ph. Eur., 3.2.2. Kunststoffbehältnisse und -verschlüsse für pharmazeutische Zwecke</i>	[72]
<i>Leitlinie über die Anforderungen an Zulassungsdossiers für pMDIs</i>	[73]
<i>Leitlinie über DPIs</i>	[74]
<i>Leitlinie über Kunststoff-Primärpackmittel</i>	[75]
<i>Ph. Eur., 2.9.18. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen</i>	[76]
<i>Leitlinie über Verunreinigungen in neuen Arzneimitteln</i>	[77]
<i>ICH-Q8-Leitlinie zur pharmazeutischen Entwicklung</i>	[80]
<i>Leitlinie zur klinischen Dokumentation für orale Inhalationsprodukte</i>	[106]

4.2.1 Ziel der pharmazeutischen Entwicklung

Grundsätzliches Ziel der pharmazeutischen Entwicklung von Inhalationsprodukten ist es, das Produkt hinsichtlich Dosierungsform, Zusammensetzung, Herstellprozess, Behältnisverschluss-system, Mikrobiologie und Anwendungshinweisen für den Patienten in der Weise zu optimieren, dass eine akzeptable Produktperformance gewährleistet wird [20, 69, 73].

Im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung erfolgt gemäß NTA [69] die Auswahl und der Nachweis der Eignung des verwendeten Behältnisverschluss-systems, zu dessen Bestandteilen auch die Applikationseinheit gehört. Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten bestehen grundsätzlich aus mehreren Komponenten (siehe Kapitel 3.2). Diese wiederum sind aus verschiedenen Materialien gefertigt. In der Regel werden in den Applikationseinheiten verschiedenartige Kunststoffe und Metalle miteinander kombiniert. Ziel der pharmazeutischen Entwicklung ist es, die optimale Kombination der Einzelkomponenten zu ermitteln.

Eine Optimierung erfolgt im Hinblick auf die folgenden Kriterien:

- Verträglichkeit der Materialien untereinander, mit den anderen Komponenten des Behältnisverschluss-systems (z.B. den Flaschen) und mit der Formulierung (z.B. Migration oder Interaktion)
- Gewährleistung einer ausreichenden Dichtigkeit, um beispielsweise die enthaltene Formulierung vor Feuchtigkeit oder Sauerstoffeintrag zu schützen oder ein Austreten von Treibgas zu verhindern
- Gewährleistung einer optimalen Produktperformance (Teilchengrößenverteilung, Aerosol-kinetik, abgegebene Dosis) und Funktionalität während der gesamten Laufzeit.

Diesbezüglich ist zu beachten, dass die obigen Anforderungen auch am Ende der Haltbarkeitsdauer des entwickelten Fertigarzneimittels hinreichend erfüllt werden müssen. Ein sorgfältig durchgeführtes Programm zur pharmazeutischen Entwicklung ist demnach die Basis für die Festlegung und spätere Einhaltung angemessener Limits der Freigabe- und Laufzeitspezifikation des Fertigarzneimittels [70].

Für einen erfolgreichen Abschluss der pharmazeutischen Entwicklung sind umfangreiche *in vitro* Datenerhebungen erforderlich. Spätere Änderungen am Inhalationsprodukt können eine Wiederholung der durchgeführten Prüfungen erfordern. Nachfolgend werden die für die Applikationseinheit bedeutsamen Untersuchungen näher erläutert.

4.2.2 Pharmazeutische Entwicklung: Aerosol-Charakteristik (3.2.P.2.2.3 CTD)

4.2.2.1 Partikelgrößenverteilung

Die Partikelgrößenverteilung ist ein wesentlicher Parameter der Produktperformance von Inhalationsprodukten. Sie ist nicht nur im Rahmen der Entwicklung eines Inhalationsproduktes sondern auch für die spätere Handelsware von Bedeutung. Die Partikelgrößenverteilung wird grundsätzlich von der Rezeptur der Wirkstoff-Formulierung und der Konstruktion der Applikationseinheit bestimmt. Darüber hinaus können weitere Faktoren wie beispielsweise bei DPIs der Atemfluss des Patienten eine Rolle spielen (siehe auch 4.2.2.2).

Auf Grund der Abhängigkeit der Wirkstoffdeposition in den Atemwegen von der Partikelgrößenverteilung (siehe Abb. 1-5) ist es möglich, bereits im Anfangsstadium der Entwicklung eines Inhalationsproduktes (das heißt bereits vor der Durchführung klinischer Studien) eine Partikelgrößenverteilung zu wählen, die geeignet ist, den beabsichtigten Zielort zu erreichen. Erst, wenn die Entwicklung des Inhalationsproduktes soweit fortgeschritten ist, dass die Partikelgrößenverteilung innerhalb der gewählten Grenzen liegt, sind klinische Studien sinnvoll.

Die Prüfung der Partikelgrößenverteilung erfolgt mit Hilfe eines in der Ph. Eur. Methode 2.9.18 [76] beschriebenen Geräte. Handelt es sich bei dem Inhalationsprodukt um ein pMDI, sollte möglichst die Anzahl Hübe geprüft werden, die in der späteren Anwendung genau einer Dosis entspricht. [73]

Soll später ein Spacer verwendet werden, ist er auch bei der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung zwischenschalten.

In diesem Zusammenhang ist bei Mehrdosen-Inhalationsprodukten nachzuweisen, dass die Einhaltung der spezifizierten Partikelgrößenverteilung bis zur Entnahme der letzten deklarierten Dosis gewährleistet ist. Für die Erhebung dieser Daten erfolgt die Handhabung des Inhalationsproduktes hinsichtlich Dosier-Intervall, Lagerungsvorgaben und Reinigungsmodalitäten praxisnah gemäß der Patienteninformation. [20]

Für die Beurteilung des Produktprofils der Chargen für pivotale klinische Studien, die im Rahmen des Zulassungsantrages vorgelegt werden sollen, ist die Partikelgrößenverteilung dieser Chargen mit solchen Chargen zu vergleichen, die die spätere Handelsware repräsentieren [20]. Die Daten der Chargen für die pivotalen klinischen Studien sind als Grundlage für die Festlegung der Spezifikationsgrenzen für die Feinpartikeldosis der Freigabepfung (siehe Kapitel 4.4) zu verwenden [73].

Somit ist die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung einerseits ein elegantes Hilfsmittel zur

Optimierung der Applikationseinheit in den frühen Entwicklungsphasen und andererseits ein essentieller Parameter für die Qualitätskontrolle des zukünftigen Fertigarzneimittels.

4.2.2.2 Feinpartikelmasse

Eine besondere Bedeutung im Rahmen der therapeutischen Charakteristik von Inhalationsprodukten kommt dem Anteil an Partikeln zu, die kleiner als 5µm im Durchmesser sind, dem so genannten Feinpartikelanteil. Da die Feinpartikel bei der Inhalation bis in die Alveolarkanäle und die Alveolen eindringen können, ist diese Kenngröße ein Parameter für die Beurteilung der Unbedenklichkeit und der Wirksamkeit von Inhalationsprodukten. Bei systemisch verfügbaren Inhalationsprodukten charakterisiert die Feinpartikelfraktion den wirksamen Anteil der Zubereitung. Für lokal in den oberen Atemwegen wirkende Inhalationsprodukte ist sie ein Maß für die Unbedenklichkeit des Arzneimittels, da die Wirksamkeit durch eine andere Fraktion der Partikelgrößenverteilung charakterisiert wird.

Die in einer Dosis enthaltene Feinpartikelmasse wird gemäß Ph. Eur. [76] aus der Partikelgrößenverteilung errechnet. Setzt sich eine Dosis aus mehreren Sprühstößen zusammen, sind zusätzlich auch Angaben zur Feinpartikelmasse eines einzelnen Sprühstoßes erforderlich [20].

In Mehrdosen-Behältnissen (z.B. pMDIs) ist sicher zu stellen, dass der Anteil an Feinpartikeln bis zur Entnahme der letzten deklarierten Dosis konstant bleibt [20]. Darüber hinaus sind Daten bis zur vollständigen Entleerung zu erheben. Auf Basis dieser Daten reicht es bei der späteren Chargenfreigabe aus, lediglich die Feinpartikelmasse zu Beginn der Entnahme zu prüfen [73].

Bei DPIs spielt der Atemfluss des inhalierenden Patienten eine große Rolle. Deshalb ist in diesem Fall der Feinpartikelanteil in dem patiententypischen Flussratenbereich zu bestimmen [20, 74]. Falls sich bestimmte Flussraten als ungeeignet erweisen, so sind entsprechende Instruktionen für den Arzt in die Fachinformation aufzunehmen.

4.2.2.3 Abgegebene Dosis (delivered dose)

Bei der Prüfung der abgegebenen Dosis (ex device) wird bestimmt, wie viel Wirkstoff dem Patienten für die Inhalation tatsächlich zur Verfügung steht. Eine Dosis kann sich (z.B. bei pMDIs) auch aus mehreren Sprühstößen zusammensetzen, so dass für die Applikation einer vollständigen Dosis das mehrmalige Betätigen der Applikationseinheit erforderlich ist. [20]

Die Prüfung erfolgt gemäß der Ph. Eur. Monographie für Zubereitungen zur Inhalation [9] und ist

so ausgerichtet, dass die Wirkstoffverluste durch Adhäsion an der Applikationseinheit berücksichtigt werden. Je mehr Wirkstoff sich also in der Applikationseinheit niederschlägt, desto geringer fällt die abgegebene Dosis aus. Folglich ist dieser Parameter in engem Zusammenhang mit klinischen Dosis-Findungs-Studien zu sehen (siehe Kapitel 4.6).

Die im Mundstück deponierte Wirkstoffmenge ist separat zu bestimmen und muss mit der abgegebenen Dosis konsistent sein [73].

Erfolgt die spätere Deklaration der Wirkstärke eines pMDI bezogen auf die abgegebene Dosis (ex device), sollten die tatsächlich gemessenen Werte innerhalb von $\pm 15\%$ der deklarierten Dosis liegen. Wird die Wirkstärke eines pMDI bezogen auf die abgemessene Dosis (ex valve) deklariert, gelten dieselben Grenzwerte, wenn die Werte direkt gemessen werden. Wird die abgemessene Dosis jedoch rechnerisch ermittelt (Summe aus abgegebener Dosis und im Mundstück deponierter Wirkstoffmenge), können auch weiter gefasste Grenzen akzeptabel sein. [20, 73]

Die Kenntnis der tatsächlich abgegebenen Dosis ist ebenso wie die Partikelgrößenverteilung ein essentieller Parameter für Prüfpräparate klinischer Studien. Darüber hinaus sind für Chargen, die in pivotalen oder vergleichenden klinischen Studien verwendet werden, auch der Zeitverlauf der Wirkstoffabgabe (drug delivery rate) und die absolut abgegebenen Wirkstoffmenge (total drug delivered) zu bestimmen. Dafür ist eine validierte *in vitro* Methode (z.B. Atemsimulator) zu entwickeln, bei der das Applikationssystem der klinischen Studie verwendet wird [20].

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der klinischen Studien kann eine nachträgliche Anpassung der Applikationseinheit erforderlich werden, um dem Patienten die erforderliche Dosis zum Inhalieren zur Verfügung zu stellen. Ansonsten ist bei nachträglicher Modifikation der Applikationseinheit sicherzustellen, dass die abgegebene Dosis unverändert bleibt.

4.2.2.4 Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

In Mehrdosenbehältnissen ist nachzuweisen, dass die abgegebene Dosis bis zur letzten deklarierten Dosis gewährleistet werden kann und ggf. welchen Einfluss die patiententypischen Atemflussraten haben [20, 74]. Darüber hinaus sind Daten bis zur vollständigen Entleerung zu erheben und auszuwerten.

In diesem Zusammenhang wird bestimmt, wie oft der Patient die Applikationseinheit vor der Erstanwendung betätigen soll, ohne zu inhalieren (Initial Priming), sowie die Bedingungen, unter denen diese Prozedur wiederholt werden muss (Repriming). Diese Ergebnisse finden Eingang in die Patienteninformation [20, 73].

Die abgegebene Dosis und ihre Gleichförmigkeit werden bei allen Inhalationsprodukten von der Applikationseinheit bestimmt. Bei Inhalationsprodukten mit flüssigen Wirkstoff-Formulierungen spielen darüber hinaus die Druckverhältnisse im Behältnis eine Rolle und bei pMDIs zusätzlich das verwendete Treibgas. Bei DPIs ist der Atemfluss des inhalierenden Patienten ebenfalls von großer Bedeutung. Deshalb ist in diesem Fall die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis in einem patiententypischen Flussraten-Bereich zu bestimmen [20, 74].

Die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis ist auch für DPIs zu bestimmen, die mit einer abgemessenen Dosis befüllt werden. Dabei ist das Arzneimittel hinsichtlich Dosier-Intervall, Lagerungsvorgaben und Reinigungsmodalitäten gemäß der Patienteninformation zu handhaben. Darüber hinaus sind Untersuchungen über die letzte deklarierte Dosis hinaus ebenfalls von Interesse [20].

4.2.2.5 Aerosol-Kinetik

Die Aerosolkinetik ist ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung der Produktperformance von Inhalationsprodukten. Dieses Phänomen wird seitens der Zulassungsbehörden erstmals in der ersten Revision [106] der CPMP/EWP/4151/00 adressiert. Darüber hinaus findet es lediglich indirekte Berücksichtigung bei der Wahl der patiententypischen Flussraten für die Prüfung von DPIs.

Dem Antragsteller ist es freigestellt, auf welche Weise er die Aerosolkinetik bestimmt. Auch ist er an keinerlei Spezifikationsvorgaben gebunden. Indirekt ergibt sich jedoch aus den Leitlinien EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 Corr [20] und CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106], dass auch Geometrie und Dynamik der Sprühwolke der in pivotalen klinischen Studien verwendeten Inhalationsprodukte mit Hilfe validierter Methoden zu charakterisieren sind. Dafür bieten sich beispielsweise Aufnahmen mit Hochgeschwindigkeitskameras in Kombination mit Lasertechnologie an, wie sie bereits erfolgreich für die Charakterisierung von Nasensprays eingesetzt werden. Auf diese Weise lassen sich Länge, Breite und Austrittswinkel der Sprühwolke bestimmen [z.B. Referenzen 107, 108, 109].

Die Aerosolkinetik hat Auswirkungen auf das Volumen, das durch die Applikationseinheit inhaliert werden muss, um die erforderliche Menge an Wirkstoff aufzunehmen. Insbesondere bei den langsam vernebelnden MDIs ist darauf zu achten, dass das Volumen eines Atemzuges ausreichen muss, um die gesamte Dosis eines Sprühstoßes zu inhalieren.

Bei passiven DPIs ist es darüber hinaus notwendig, den Widerstand zu bestimmen, den die

Applikationseinheit dem Atemstrom des Patienten entgegengesetzt, weil dieser die Aerosolcharakteristik beeinflusst.

4.2.2.6 Performance in Abhängigkeit von Temperatur und Luftfeuchte

Verschiedene Umgebungstemperaturen können Einfluss auf die Performance von pMDIs und MDNs haben. Aus diesem Grund ist eine Studie durchzuführen, bei der die Lagertemperatur zyklisch zwischen Temperaturen unter 0 °C und dem optimalen Bereich wechselt. Bei Suspensionen ist darüber hinaus auch ein zyklischer Wechsel zwischen hohen Temperaturen (z.B. 40 °C) und optimaler Lagertemperatur in Betracht zu ziehen. Jede Temperatur ist mindestens fünfmal für 24 Stunden einzustellen. [20]

Bei der Auswertung ist in jedem Fall das Behältnisverschlussystem auf sichtbare Schäden zu prüfen. Weitere kritische Parameter sind Leckrate, Gewichtsverlust, Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, Feinpartikelmasse, Verunreinigungen und Wassergehalt. Jedwede Abweichung vom Initialwert (zu Beginn der Einlagerung) ist hinsichtlich ihrer Signifikanz zu bewerten. [20]

Für pMDIs ist darüber hinaus die Einhaltung der spezifizierten Feinpartikeldosis bei tiefen Temperaturen (Lagerung mindestens drei Stunden bei Temperaturen unter 0 °C) zu untersuchen. Gegebenenfalls sind entsprechende Hinweise in die Patienteninformation aufzunehmen [20].

Ebenso wie die Umgebungstemperatur kann auch die Feuchtigkeit der Umgebungsluft die Performance von Inhalationsprodukten (vor allem von DPIs und pMDIs) beeinflussen. Daher sind hierfür ebenfalls entsprechende Studien erforderlich [20]. Die Auswahl der zu prüfenden Lagerungsbedingungen liegt im Ermessen des Antragstellers.

4.2.2.7 Robustheit der Performance bei Anwendung durch den Patienten

Die Produktperformance eines Inhalationsproduktes muss auch unter alltagsüblichen Bedingungen beim Patienten gewährleistet sein. Zu diesem Zweck ist eine Studie unter simulierter Anwendung durch den Patienten (Anwendungshäufigkeit, Bedienung entsprechend der Patienteninformation, Fallenlassen, Vibrationen) durchzuführen. Prüfparameter sind die abgegebene Dosis und/oder die Feinpartikelmasse. [20]

Bei Suspensionen sind die deklarierten Anweisungen zum Schütteln einschließlich der Gefahr der Unterdosierung in Folge Schäumens bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis zu berücksichtigen [20].

4.2.2.8 Wassergehalt

Sowohl die Stabilität als auch die Performance von Inhalationsprodukten können durch den Wassergehalt der Wirkstoff-Zubereitung beeinflusst werden. Er ist ein direktes Maß für die Dichtigkeit des verwendeten Behältnisses. Bei pMDIs, Dosierverneblern und Multidosen-DPIs wird der Wassergehalt unmittelbar von der Dichtigkeit der verwendeten Applikationseinheit bestimmt. Feuchtigkeitsempfindliche Inhalationsprodukte sind daher in Bezug auf ihre Dichtigkeit zu optimieren [73].

4.2.3 Pharmazeutische Entwicklung: Behältnisverschlussystem (3.2.P.2.4 CTD)

4.2.3.1 Materialauswahl und erforderliche Dokumentation im Zulassungsdossier

Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten bestehen grundsätzlich aus mehreren Komponenten. Diese wiederum sind aus verschiedenen Materialien gefertigt. In der Regel werden in den Applikationseinheiten verschiedenartige Kunststoffe, Gummis und Metalle miteinander kombiniert.

Für Metall- und Gummikomponenten in Inhalationsprodukten liegen bislang noch keine europäischen Normen vor. Für Kunststoffe gilt die nachfolgend zitierte Monographie 3.2.2 des Europäischen Arzneibuches „Kunststoffbehältnisse und -verschlüsse für pharmazeutische Zwecke“ [72]:

„Um ein Behältnis aus geeignetem Kunststoff auszuwählen, ist es notwendig, die vollständige Zusammensetzung des Kunststoffes einschließlich aller Zusatzstoffe zur Herstellung des Behältnisses zu kennen, um mögliche Risiken bewerten zu können. Das für eine bestimmte Zubereitung ausgewählte Kunststoffbehältnis muss wie folgt beschaffen sein:

- *Die Bestandteile der Zubereitung dürfen nicht in nennenswerter Menge von der Oberfläche des Kunststoffes adsorbiert werden und nicht in nennenswerter Menge durch den Kunststoff wandern. (siehe auch 4.2.3.3)*

- *Die Bestandteile des eingesetzten Kunststoffes dürfen nicht in solchen Mengen an die Zubereitung abgegeben werden, dass die Haltbarkeit der Zubereitung beeinträchtigt wird, oder ein Toxizitätsrisiko besteht.*“ [72] (siehe auch 4.2.3.2)

Ebenso dürfen keine Interaktionen der Wirkstoff-Zubereitung mit dem Kunststoffmaterial auftreten, die zu einer Beeinträchtigung der Qualität oder Stabilität des Inhalationsproduktes führen.

Die verwendeten Kunststoffmaterialien sind gemäß der Leitlinie CPMP/QWP/4359/03 [75] in Bezug auf Stabilität, Dichtigkeit, Performance und Kompatibilität zu optimieren. Die dazu vorgelegte Dokumentation enthält Unterlagen über

- Extraktions- und Interaktionsstudien zur Beurteilung der Kompatibilität und soweit erforderlich toxikologische Daten
- Daten zur Photostabilität des Materials, wenn die Abbauprodukte Einfluss auf die Kompatibilität mit der Wirkstoff-Zubereitung haben könnten
- Einfluss des Herstellungsverfahrens auf das Material.

Der Umfang der erforderlichen Unterlagen ist gemäß der Leitlinie CPMP/QWP/4359/03 [75] abhängig von der Art der Darreichungsform und des eingesetzten Kunststoffes (siehe auch Abb. 4-1 Kapitel 4.3). Für feste Darreichungsformen sind im einfachsten Fall lediglich die allgemeinen Informationen und Spezifikationen vorzulegen. Für nichtfeste Darreichungsformen und nicht monographierte Kunststoffe können Extraktions-, Interaktions- und Toxizitätsstudien erforderlich werden.

4.2.3.2 Extraktions- und Migrationsstudien

Wenn die Materialien der Applikationseinheit mit einer nichtfesten Wirkstoff-Zubereitung (z.B. in pMDIs oder MDNs) in Kontakt kommen, ist immer damit zu rechnen, dass dabei unerwünschte Substanzen in die Wirkstoff-Zubereitung übertreten. Für Trockenpulver-Inhalatoren ist dieser Sachverhalt eher zu vernachlässigen.

Die Materialien der Applikationseinheit müssen mit der Wirkstoff-Zubereitung kompatibel sein [71, 72, 75]. Kommen Kunststoffe zum Einsatz, sind vorzugsweise Materialien zu verwenden, die

der Monographie 3.2.2 der Ph. Eur. „Kunststoffbehältnisse und -verschlüsse für pharmazeutische Zwecke“ [72] entsprechen (siehe Kapitel 4.2.3.1).

Für alle produktberührenden nicht monographierten Kunststoffkomponenten und alle Gummikomponenten sind im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung Extraktionsstudien durchzuführen [20], auch dann, wenn für diese Materialien eine lebensmittelrechtliche Unbedenklichkeitsbescheinigung vorliegt [75].

In Extraktionsstudien werden unter Extrembedingungen Substanzen detektiert, die das Potential haben, auch unter Normalbedingungen aus der Applikationseinheit in die Wirkstoff-Formulierung überzutreten (Extractables). Das Lösungsmittel für diese Studien sollte folglich ein ähnliches Extraktionsverhalten zeigen wie die Wirkstoff-Zubereitung [75]. In diesem Zusammenhang wird eine toxikologische Bewertung unter Bezugnahme auf die in Modul 4 vorgelegten nichtklinischen Daten erwartet.

Darüber hinaus ist für alle Gummi- und Kunststoffmaterialien (auch für monographierte) im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung eine Migrationsprüfung erforderlich [20]. In Migrationsstudien wird die Art und Menge der tatsächlich unter den üblichen Herstellungs- und Lagerungsbedingungen in die Wirkstoff-Formulierung übertretenden Substanzen (Leachables) bestimmt. Hierfür ist die Wirkstoff-Zubereitung selbst zu verwenden, reine Lösungsmittel sind nicht ausreichend [75].

Extraktions- und Migrationsstudien sind Bestandteil der Erstellung des Unbedenklichkeitsprofils eines Inhalationsproduktes. Die gewonnenen Daten fließen in die Spezifikation der Materialien des Behältnisverschlusssystem ein (s. 4.3). Dadurch wird sichergestellt, dass die Profile der extrahierbaren Substanzen der späteren Produktionschargen mit denen der geprüften Entwicklungschargen übereinstimmen [73]. Zur Reduzierung des Anteils an extrahierbaren Substanzen im Fertigarzneimittel ist es möglich, betroffene Materialien einer Vorextraktion zu unterziehen [73].

Auf Basis der Ergebnisse der Migrationsstudien und ihrer toxikologischen Bewertung sind Grenzwerte für das zukünftige Inhalationsprodukt festzulegen. Dabei ist zu beachten, dass extrahierbare Substanzen zwar nicht in den Gültigkeitsbereich der Leitlinie CPMP/ICH/2738/99 „Impurities“ [77] fallen, jedoch die durch nachfolgende Interaktion mit dem Wirkstoff entstehenden Abbauprodukte. Sind die detektierten Leachables hinsichtlich Art und Menge nachweislich toxikologisch unbedenklich, kann auf eine routinemäßige Kontrolle in der Freigabeprüfung verzichtet werden [20].

4.2.3.3 Interaktionsstudien

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile aus der Wirkstoff-Formulierung mit den Oberflächen der Applikationseinheit interagieren und dadurch aus der Wirkstoff-Formulierung entfernt werden (Adsorption oder Absorption). Bei pulverförmigen Wirkstoff-Zubereitungen kann ein Teil des Pulvers auf Grund statischer Ladung an den Oberflächen zurückgehalten werden. Bei nichtfesten Wirkstoff-Zubereitungen besteht darüber hinaus die Gefahr, dass die Qualität oder Stabilität des Inhalationsproduktes beeinträchtigt wird. Beispielsweise könnten Metall-Ionen die Stabilität der enthaltenen Wirkstoff-Zubereitung auf Grund einer katalytischen Wirkung beeinträchtigen. Daher sind im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung in jedem Fall weiterführende Studien erforderlich, wenn bereits vorliegende Stabilitätsergebnisse eine Interaktion vermuten lassen [70, 75]. Diese Erkenntnisse fließen in die Auswahl geeigneter Materialien für die Applikationseinheit ein.

Um die Verträglichkeit zwischen Behältnis und Füllgut festzustellen und um sicherzustellen, dass die Qualität des Arzneimittels nicht beeinträchtigt wird, werden gemäß [72] verschiedene Prüfungen durchgeführt wie

- Prüfung auf Veränderungen physikalischer Eigenschaften
- Prüfung auf Masseveränderungen als Folge der Durchlässigkeit des Behältnisses oder der Adsorption von Rezepturbestandteilen
- Prüfung auf Änderungen des pH-Wertes
- Prüfung auf Veränderungen durch Lichteinwirkung
- chemische und falls erforderlich biologische Prüfungen.

4.2.3.4 Entwicklung der Applikationseinheit

Die bislang vorgestellten Forderungen im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung dienen vorrangig der Charakterisierung des fertigen Inhalationsproduktes in der beantragten Darreichungsform.

Die Dokumentation zur pharmazeutischen Entwicklung von Inhalationsprodukten sollte jedoch auch Unterlagen zur frühen Entwicklungshistorie der verwendeten Applikationseinheit beinhalten, um den Vorgang der Optimierung von Wirkstoff-Zubereitung und Applikationseinheit darzustellen. Zwar ist diese Forderung bislang lediglich für pMDIs schriftlich verankert [73], jedoch ist es im Hinblick auf später erforderliche Änderungsanzeigen auch für die anderen Inhalationsprodukte

durchaus sinnvoll, diese Angaben dem Dossier beizufügen.

Zum Beispiel können Kunststoffmaterialien in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel aufquellen, Trockenpulver-Inhalatoren durch feucht gewordenen Pulver verstopfen oder Vernebler-Membranen durch auskristallisierten Wirkstoff unbrauchbar werden. In der Folge wird die Funktionalität des Inhalationsproduktes beeinträchtigt. Derartige Risikofaktoren werden im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung identifiziert, abgeklärt und ausgeräumt. Im Ergebnis erhält man das zulassungsreife Inhalationsprodukt. Für dessen Beurteilung durch die Zulassungsbehörde sollte die Dokumentation der pharmazeutischen Entwicklung immer eine Zusammenfassung der wesentlichen Meilensteine in der Entwicklung der Applikationseinheit beinhalten. [20]

Jedwede Änderung im Design, Material oder der Herstellung ist bezüglich ihres Einflusses auf die Produktperformance zu betrachten. Wenn Prototypen in klinischen Studien zum Einsatz kommen, ist mit geeigneten Studien die Äquivalenz zum späteren Handelsprodukt zu zeigen. [20]

Bei der Auswahl einer geeigneten Applikationseinheit sind auch bauliche Vorgaben zu berücksichtigen. Mehrfachdosierende DPIs mit Vorratskammer müssen beispielsweise ein Zählwerk enthalten. Darüber hinaus sind die Sicherheitsmaßnahmen zu beschreiben, die eine nicht indizierte Mehrfach-Inhalation verhindern [20]. Zählwerke sind zwar nur für DPIs vorgeschrieben, sie können jedoch auch für andere mehrfachdosierende Inhalationsprodukte von Vorteil sein. Für atem-induzierte Inhalationsprodukte ist nachzuweisen, dass alle Patienten der Zielgruppe in der Lage sind, die Wirkstoff-Abgabe auszulösen. [20]

Die im Rahmen der Entwicklung der Applikationseinheit gewonnenen Erkenntnisse können ähnlich der Definition eines „Design Space“ gemäß der ICH-Leitlinie Q8 [80] in der Dokumentation Berücksichtigung finden. Zum Beispiel können sich verschiedene Kunststoffdichtungen als geeignet erweisen, für das fertige Inhalationsprodukt wird zunächst jedoch nur eine ausgewählt. Die anderen Varianten werden zusätzlich in die Dokumentation aufgenommen, so dass die Zulassungsdokumentation alle geeigneten Dichtungen umfasst. Somit schafft der Antragsteller die Voraussetzung dafür, ohne Änderungsmitteilung (Variations-Verfahren, siehe Kapitel 5.2) und erneute Einschaltung der Zulassungsbehörde zwischen den verschiedenen Dichtungen wechseln zu können.

4.2.4 *In vitro* Daten bei Verzicht auf klinische Studien

Bei der Neuzulassung von Inhalationsprodukten mit bekannten Wirkstoffen für die Behandlung von Asthma und COPD bei Erwachsenen sowie für die Behandlung von Asthma bei Kindern und Jugendlichen ist es gemäß Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev.1 [106] unter definierten Voraussetzungen ausreichend, vergleichende *in vitro* Studien gegen ein zugelassenes Referenzarzneimittel anstelle von klinischen Studien vorzulegen (siehe auch Kapitel 4.7.2). Zu den in der Leitlinie genannten Voraussetzungen gehören auch pharmazeutische Parameter, die durch die Applikationseinheit beeinflusst werden:

„• *The pharmaceutical dosage form is identical (e.g. pMDI, non-pressurised MDI, DPI, etc.)*

...

- *The inhaled volume through the device to enable a sufficient amount of active substance into the lungs should be similar (within +/-15 %).*
- *The inhalation device has the same resistance to airflow (within +/-15 %).*
- *The target delivered dose should be similar (within +/-15 %).” [106]*

Das bedeutet, dass vergleichende *in vitro* Daten ausreichen, wenn das Referenzarzneimittel die gleiche Darreichungsform hat und das zu inhalierende Volumen, der Luftwiderstand der Applikationseinheit sowie die abgegebene Dosis beider Arzneimittel um nicht mehr als 15 % voneinander abweichen.

Sind alle in der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] genannten Voraussetzungen erfüllt, kann unter Berücksichtigung des Appendix I der Leitlinie EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr [20] die Vergleichbarkeit zwischen dem Bezug nehmenden Inhalationsprodukt und dem Referenzarzneimittel dann angenommen werden, wenn die abgegebene Dosis und die Partikelgrößenverteilung beider Arzneimittel vergleichbar sind. Hierfür ist über den gesamten patiententypischen Flussratenbereich (Minimum, Median, Maximum) das Partikelgrößenprofil gemäß Inhalanda-Monographie der Ph. Eur. [9] an mindestens drei aufeinander folgenden Chargen des Testproduktes und mindestens drei Chargen des Referenzarzneimittels mittels eines validierten mehrstufigen Impaktors/ Impingers zu bestimmen. Die Auswertung muss jede Stufe des Impaktors/ Impingers einzeln berücksichtigen. Im Vorfeld ist die maximal zulässige Abweichung (beispielsweise +/-15 %) festzulegen und zu begründen. Das 90 % Konfidenzintervall ist zu berechnen und zur Entscheidung über die Vergleichbarkeit heranzuziehen. Obwohl die Leitlinie

CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] bei Asthma- und COPD-Präparaten eine Gruppierung der Impaktor-Stufen für die Auswertung zulässt, ist auch hier ein stufenweiser Vergleich erforderlich, weil die Leitlinie EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr [20] diesen explizit fordert.

Auch für Inhalationsprodukte, die nicht in den Geltungsbereich der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] fallen, ist es möglich, den Umfang der klinischen Prüfungen zu begrenzen. Dann gilt die Leitlinie EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr [20] bezüglich der einzureichenden Dokumentation, die folgendes besagt:

- Die Bewertung des Unbedenklichkeitsprofils kann auf Basis eines Vergleichs des Extractables/Leachables-Profiles von Originator und Generikum erfolgen, wenn die Zusammensetzung des Materials dieses Vorgehen rechtfertigt.
- Die Auswahl der *in vitro* verwendeten Flussraten muss hinreichend begründet werden.
- Die Partikelgrößenverteilung und der Zeitverlauf der Wirkstoffabgabe (drug delivery rate) der Chargen, die die zukünftige Produktion repräsentieren, ist zu vergleichen mit den Chargen, die für den Nachweis der *in vitro* Äquivalenz eingesetzt werden/wurden (anstelle der *in vivo* verwendeten Chargen).
- Relevante Rohstoffparameter für die sonstigen Bestandteile sind, statt auf Basis der *in vivo* verwendeten Chargen, auf Basis der Chargen zu spezifizieren, die für den Nachweis der *in vitro* Äquivalenz eingesetzt werden/wurden.

4.3 Behältnisverschlussystem (3.2.P.7 CTD)

Quellen

<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>Leitlinie über die Anforderungen an Zulassungsdossiers für pMDIs</i>	[73]
<i>Leitlinie über DPIs</i>	[74]
<i>Leitlinie über Kunststoff-Primärpackmittel</i>	[75]

Gemäß der Leitlinie EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten [20] sollte die Spezifikation der Behältnisverschlusssysteme für Inhalationsprodukte zusätzlich zu den für Arzneimittel im Allgemeinen erforderlichen Parametern (wie z.B. Identität, Abmessungen, Leachables) weitere Parameter enthalten, die der Sicherstellung der Produktperformance dienen. Für pMDI-Ventile könnten das beispielsweise Vorgaben für die Masse eines Sprühstoßes sein.

Produktberührende Bauteile für pMDIs können vor der Verwendung vorextrahiert werden, um den Anteil an extrahierbaren Substanzen zu reduzieren [73].

Für Multidosen-DPIs sind in der Leitlinie CPMP/QWP/2845/00 [74] zusätzliche Anforderungen beschrieben, die die Applikationseinheiten zu erfüllen haben:

- Zählleinrichtung oder eine andere Einrichtung, die den Patienten darüber informiert, wie viele Dosen noch verfügbar sind
- System, das die versehentliche oder absichtliche Inhalation multipler Dosen (Überdosierung) verhindert.

Für Kunststoffmaterialien gelten zusätzlich die in Abb. 4-1 (siehe Kapitel 4.2.3.1) dargestellten Anforderungen der „Guideline on plastic immediate packaging materials“ CPMP/QWP/158/96 [75], die nachfolgend näher erläutert werden.

Allgemeine Informationen (General Information)

Allgemeine Ausführungen zum chemischen Namen des Kunststoffes sowie jedes enthaltenen Monomers sind für alle Inhalationsprodukte erforderlich. Darüber hinaus ist für Inhalationsprodukte mit nichtfesten Wirkstoff-Zubereitungen der Name des Lieferanten anzugeben. Unter bestimmten Voraussetzungen (keine Konformität mit dem Ph. Eur. bzw. einem Arzneibuch eines Mitgliedsstaates der Europäischen Gemeinschaft oder optionaler Zusatz von Additiven gemäß Monographie) ist auch die Angabe der vollständigen qualitativen Zusammensetzung erforderlich.

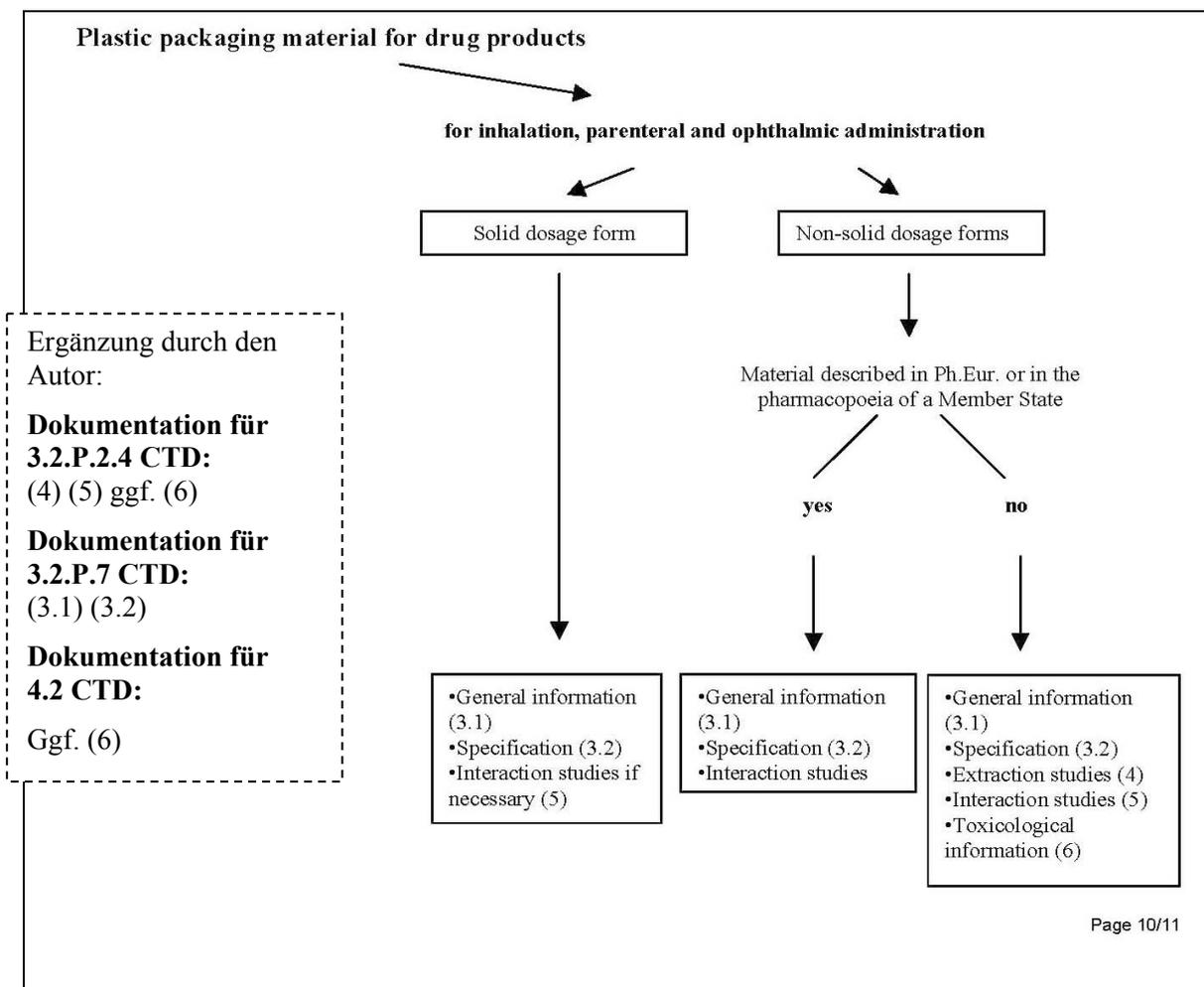


Abb. 4-1: Entscheidungsbaum für die Dokumentation von Kunststoffmaterialien bei Inhalationsprodukten [75]

Spezifikation (Specification)

Wenn für einen verwendeten Kunststoff eine Arzneibuchmonographie in Kraft gesetzt wurde, ist diese grundsätzlich zu berücksichtigen und ihre Einhaltung nachzuweisen.

Liegt keine Arzneibuchmonographie vor, sind für alle Inhalationsprodukte die nachfolgenden Punkte in die Spezifikation aufzunehmen:

- Beschreibung des Materials
- Identitätsprüfung
- Charakteristische Eigenschaften (z.B. mechanische oder physikalische Parameter).

Wenn für diese Kunststoffe auch keine Unbedenklichkeitsbescheinigung gemäß gültigem Lebensmittelrecht vorgelegt werden kann, sind darüber hinaus für Inhalationsprodukte mit nichtfesten Wirkstoff-Zubereitungen die folgenden Parameter zu spezifizieren:

- Identitätsprüfung der Haupt-Additive, insbesondere derer, die in die Wirkstoff-Zubereitung übertreten (migrieren) könnten
- Identitätsprüfung der enthaltenen Farbstoffe
- Art und Menge der extrahierbaren Substanzen auf Basis der durchgeführten Extraktionsstudien.

Die Einhaltung der Spezifikation ist an Hand von Analysenzertifikaten einer repräsentativen Charge zu belegen.

4.4 Prüfung des Fertigpräparates (3.2.P.5 CTD)

Quellen

<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>Leitlinie über die Anforderungen an Zulassungsdossiers für pMDIs</i>	[73]
<i>Leitlinie über DPIs</i>	[74]
<i>Ph. Eur., 2.9.18. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen</i>	[76]
<i>Spezifikationsleitlinie für neue Substanzen und Arzneimittel</i>	[78]

Zusätzlich zu den für Arzneimittel im Allgemeinen erforderlichen Parametern (wie z.B. Beschreibung, Gehalt, Reinheit, etc.) sollte die Spezifikation für Inhalationsprodukte die folgenden von der Applikationseinheit abhängigen und für die Produktperformance charakteristischen Parameter enthalten [20, 73, 74]:

- Wassergehalt (nur DPIs und pMDIs, wenn der Wassergehalt ein kritischer Parameter ist)
- Mittlere abgegebene Einzeldosis (deklarierte Dosis \pm 15 %)
- Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

- Feinpartikelmasse (oder andere Partikelgrößen-Fractionen in Abhängigkeit vom Wirkort)
- Leckrate (nur pMDIs)
- Leachables
- Anzahl der entnehmbaren Dosen je Behältnis (nur pMDIs, mehrfachdosierende DPIs, MDNs).

Alle aufgeführten Parameter sind bereits aus der pharmazeutischen Entwicklung bekannt (siehe Kapitel 4.2).

Die Basis für die Spezifikationsgrenzen im Hinblick auf die beabsichtigte Anwendung ist die Variationsbreite jener bereits geprüften Chargen, die eine akzeptable Produktperformance *in vivo* oder in alternativen *in vitro* Studien gezeigt haben. Bei hinreichender Begründung können sich Freigabe- und Laufzeitspezifikation sowohl hinsichtlich der durchgeführten Prüfungen als auch der Spezifikationsgrenzen unterscheiden.

4.5 Stabilität (3.2.P.8 CTD)

Quellen

<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>Leitlinie über die Anforderungen an Zulassungsdossiers für pMDIs</i>	[73]
<i>Leitlinie über DPIs</i>	[74]
<i>Stabilitätsleitlinien</i>	[79, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91]

Für Inhalationsprodukte gelten die allgemeinen für alle Arzneimittel relevanten Regularien. Auch Inhalationsprodukte müssen die spezifizierte Qualität während der gesamten Haltbarkeitsdauer einhalten. Da viele Parameter der Freigabespezifikation stabilitätsrelevant sind, werden diese auch in Haltbarkeitsstudien geprüft. In der Laufzeitspezifikation können die Limits bei guter Begründung weiter als in der Freigabespezifikation gefasst werden. Darüber hinaus können zusätzliche Parameter, wie beispielsweise der Masseverlust durch Leckagen, von Interesse sein. [20]

Für pMDIs sind ergänzend zu den grundsätzlich zu prüfenden Lagerbedingungen Daten über

mindestens 6 Wochen bei wechselnden Temperaturen (Temperature-Cycling) vorzulegen. Auf diese Prüfung kann allerdings verzichtet werden, wenn im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung bereits ausreichend Daten gesammelt wurden (siehe Kapitel 4.2.2.6). [73]

Bei DPIs ist ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss der Luftfeuchtigkeit zu legen. Ist das Inhalationsprodukt nachweislich feuchtigkeitsempfindlich und ist somit ein entsprechender Schutz erforderlich, so sind auch Daten über die Stabilität nach Entfernen des Schutzes zu erheben. [74]

4.6 Präklinische Studien (4.2 CTD)

Quellen

<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>NTA - CTD</i>	[69]
<i>Leitlinie über die Anforderungen an Zulassungsdossiers für pMDIs</i>	[73]
<i>Leitlinie über Kunststoff-Primärpackmittel</i>	[75]
<i>Leitlinie über Verunreinigungen in neuen Arzneimitteln</i>	[77]

In Modul 4 des Zulassungsdossiers werden alle Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsstudien zusammengefasst, die nicht am Menschen durchgeführt werden. Die nichtklinische Dokumentation umfasst in der Regel Studien zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie [69]. In erster Linie wird hier der Wirkstoff als Reinsubstanz und in seiner pharmazeutischen Zubereitung charakterisiert. Die Performance von Applikationseinheiten ist für diese Studien eher unbedeutend. Allerdings sind Extractables und Leachables aus der Applikationseinheit ebenso wie Verunreinigungen aus Interaktionen umfassend auf ihr toxikologisches Potential zu prüfen. Diese Erkenntnisse fließen in die pharmazeutische Entwicklung und die Festlegung der Spezifikation ein. Sie können die Auswahl der Materialien der Applikationseinheit entscheidend beeinflussen und auch zu zusätzlichen Reinigungsschritten einzelner Materialien, wie beispielsweise Vorextraktionen, führen. [20, 73, 75, 77]

Bei einer Bezug nehmenden Zulassung kann gemäß es EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr [20] in Verbindung mit dem Artikel 10(1)a) der Richtlinie 2001/83/EG [68] in Abhängigkeit von der Materialzusammensetzung ausreichen, das Extractables- und Leachables-Profil mit dem des

Referenzarzneimittels zu vergleichen und auf toxikologische Studien zu verzichten.

Bei generischen oder bibliographischen Anträgen kann analog Kapitel 4.7.2 neben den klinischen Studien auch auf die Durchführung eigener präklinischer Studien verzichtet werden.

4.7 Klinische Studien (5.3 CTD)

Quellen

<i>Leitlinie über die klinischen Anforderungen für lokal angewendete und lokal wirkende Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen</i>	[14]
<i>Leitlinie über die pharmazeutische Dokumentation von Inhalations- und Nasalprodukten</i>	[20]
<i>Richtlinie 2001/83/EG</i>	[68]
<i>NTA - CTD</i>	[69]
<i>ICH-GCP-Richtlinie 2001/20/EG</i>	[98]
<i>Leitlinie zur klinischen Dokumentation für orale Inhalationsprodukte einschließlich der Anforderungen zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz bzgl. der Behandlung von Asthma und COPD bei Erwachsenen sowie Asthma bei Kindern und Jugendlichen</i>	[106]
<i>Bioäquivalenz-Leitlinie</i>	[118]

4.7.1 Klinische Studien an neuartigen Inhalationsprodukten

Gemäß Artikel 8 Absatz 3 i) der Richtlinie 2001/83/EG [68] sind für Neuzulassungsanträge die Ergebnisse klinischer Versuche vorzulegen. Das gilt auch für Inhalationsprodukte mit neuen Wirkstoffen. Bekannte Wirkstoffe, die erstmalig in der Europäischen Gemeinschaft für die inhalative Anwendung zugelassen werden sollen, werden in der Regel wie neue Wirkstoffe behandelt. Hierfür ist grundsätzlich und unabhängig von der Art der zum Einsatz kommenden Applikationseinheit das vollständige klinische Entwicklungsprogramm erforderlich. [106].

“Products containing a new active substance are required to undergo a full development programme regardless of the type of device from which the new active substance is inhaled.”

[106]

Die klinische Dokumentation umfasst gemäß Anhang I Teil 1 Kapitel 5 der Richtlinie 2001/83/EG [68] Studien zu folgenden Aspekten:

- Biopharmazeutik
- Pharmakokinetik
- Pharmakodynamik
- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Darüber hinaus ergänzen, soweit vorhanden, auch Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen und publizierte Literatur die Dokumentation.

In der Regel sind für einen vollständigen und eigenständigen Zulassungsantrag mehrere klinische Studien erforderlich, die die oben genannten Aspekte abdecken. Die klinischen Studien sollten nach Möglichkeit mit dem Inhalationsprodukt durchgeführt werden, das auch später in den Handel gehen wird. Art und Umfang der klinischen Studien sind abhängig vom Wirkort des zu betrachtenden Inhalationsproduktes und der beabsichtigten Indikation. Tiefergehende Informationen zum Studiendesign bieten die indikationsbezogenen Leitlinien der Efficacy Working Party der EMA. Für Inhalationsprodukte stehen Leitlinien in den Indikationen Asthma und COPD zur Verfügung.

Die zum Einsatz kommende Applikationseinheit kann über ihren Beitrag zur Produktperformance das Ergebnis einer klinischen Studie entscheidend beeinflussen. Aus diesem Grund ist die Studienmedikation immer hinsichtlich ihrer Performance durch *in vitro* Studien zu charakterisieren (siehe Kapitel 4.2.1). In den ersten Phasen des klinischen Entwicklungsprogrammes werden häufig Prototypen der Applikationseinheit eingesetzt, die im weiteren Verlauf ausgehend von den bis dahin gewonnenen Erkenntnissen noch weiter optimiert werden. Jedwede nachträgliche Änderung im Design (einschließlich des Materials) oder der Herstellung des Inhalationsproduktes ist bezüglich ihres Einflusses auf die Produktperformance zu bewerten. Wenn Prototypen in klinischen Studien zum Einsatz kommen, ist mit geeigneten Studien die Äquivalenz zum späteren Handelsprodukt zu zeigen. Die dafür zutreffende Leitlinie EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr [20] lässt jedoch offen, welcher Art diese Studien sein sollen (*in vivo* oder *in vitro*).

PMDIs, die in den Geltungsbereich der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] fallen, sind immer in Kombination mit mindestens einem genau zu spezifizierenden Spacer zu prüfen. Werden die klinischen Daten ausschließlich in Kombination mit einem Spacer erhoben, ist eine spätere Anwendung ohne Spacer ausgeschlossen. Obwohl der Spacer nicht als fester Bestandteil zum Inhalationsprodukt gehört, ist ein späterer Wechsel des Spacers nur über ein Variations-Verfahren

möglich (siehe Kapitel 5).

4.7.2 Klinische Studien für generische und bibliographische Zulassungsanträge

Für bekannte Wirkstoffe, die schon erfolgreich inhalativ angewendet werden, ist nicht zwingend das vollständige klinische Studienprogramm zu wiederholen, wenn eine weitere Zulassung beantragt wird. Gemäß der Richtlinie 2001/83/EG [68] besteht keine Pflicht zur Vorlage der Ergebnisse der toxikologischen und pharmakologischen Versuche oder der Ergebnisse der klinischen Versuche,

- wenn gemäß Artikel 10a die Bestandteile des Arzneimittels für mindestens 10 Jahre in der Europäischen Gemeinschaft allgemein medizinisch verwendet werden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen (entspricht einem bibliographischen Antrag basierend auf einer Auswertung der veröffentlichten Literatur)
- oder wenn das Arzneimittel gemäß Artikel 10 einem bereits in der Europäischen Gemeinschaft zugelassenen Referenzarzneimittel gleicht (entspricht einem generischen Zulassungsantrag) und die Voraussetzungen für eine Bezugnahme auf die Unterlagen des Referenzarzneimittels gegeben sind (erforderliche Einhaltung des Unterlagenschutzes).

Für einen bibliographischen Zulassungsantrag ist gemäß Anhang 1 Teil II Kapitel 1 der Richtlinie 2001/83/EG [68] anstelle der Module 4 und 5 anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliographie auf die präklinischen und klinischen Fragen einzugehen. Das heißt die Vorlage eigener Studien ist nicht zwingend vorgeschrieben. Sie kann jedoch erforderlich werden, wenn die publizierte Literatur das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil des beantragten Arzneimittels nicht vollständig charakterisiert, weil die veröffentlichten Studien beispielsweise an einer Rezeptur durchgeführt wurden, die sich von der beantragten in wichtigen Aspekten unterscheidet, oder weil sich die Produktperformance des in den veröffentlichten Studien verwendeten Inhalationsproduktes von der des beantragten Inhalationsproduktes unterscheidet.

Für einen generischen Zulassungsantrag reicht gemäß Anhang I Teil II Kapitel 2b der Richtlinie 2001/83/EG [68] der Nachweis der Bioäquivalenz aus, sofern es sich nicht um ein biologisches Arzneimittel handelt. Weitere klinische Studien sind dann nicht erforderlich. Die Richtlinie räumt darüber hinaus die Möglichkeit ein, bei ausreichender Begründung sogar auf klinische Studien zum Nachweis der Bioäquivalenz zu verzichten:

„Bei diesen Arzneimitteln müssen die präklinischen/ klinischen Überblicke/ Zusammenfassungen insbesondere auf folgende Elemente abstellen: ...

- eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien bzw. eine Begründung, warum keine Studien entsprechend der „Leitlinie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz“ durchgeführt wurden, ...“ [68]

In Bezug auf den Nachweis der Bioäquivalenz verweist die Richtlinie 2001/83/EG [68] auf die Leitlinie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz CPMP/EWP/QWP/1401/98 [66]. Diese Leitlinie wurde am 1. August 2010 durch eine revidierte Fassung, die Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118], ersetzt. Die revidierte Fassung beschränkt sich auf detaillierte Angaben zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien an schnell freisetzenden Darreichungsformen mit systemischer Wirkung. Bezüglich der Inhalationsprodukte verweist sie auf die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 „Clinical Requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ [14] aus dem Jahr 1995 sowie die Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 “Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for the use in the treatment of asthma in children and adolescents” [106] aus dem Jahr 2009.

Dieser Verweis bedeutet jedoch nicht, dass die Inhalationsprodukte grundsätzlich aus dem Geltungsbereich der Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118] ausgeschlossen sind. Systemisch wirkende Inhalationsprodukte können durchaus zu den schnell freisetzenden Darreichungsformen mit systemischer Wirkung zählen. Die für die systemische Wirkung maßgebliche pulmonale Resorption nach der inhalativen Anwendung hängt von der pulmonalen Deposition und somit von der erzeugten Partikelgröße ab.

Da die Partikelgrößen in der Regel einer Verteilungskurve folgen, wird das inhalierte Aerosol zu unterschiedlichen Anteilen in den einzelnen Abschnitten der Atemwege deponiert. Folglich ist die inhalierte Wirkstoffmenge immer zum Teil systemisch und zum Teil lokal verfügbar. Hinzu kommt die gastro-intestinale Resorption, da immer ein Teil der inhalierten Dosis verschluckt wird. Das Verhältnis von lokaler und systemischer Verfügbarkeit ist ein wesentlicher Parameter jedes Inhalationsproduktes, der dessen Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil beeinflusst (siehe Kapitel 1.4). Entscheidend ist, inwieweit der inhalierte Wirkstoff in der systemischen Zirkulation nachgewiesen werden kann und ob ein direkter Zusammenhang mit der pulmonalen Deposition und

der Wirksamkeit besteht. Ist das gegeben, kann die Bioverfügbarkeit gemäß ihrer Definition [s. Kapitel 3.1.4] über die systemisch verfügbare Wirkstoffmenge ermittelt werden und zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz herangezogen werden.

Entsprechung findet dieser Zusammenhang in der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106], die besagt, dass Inhalationsprodukte mit systemischer Verfügbarkeit für die Behandlung von Asthma und COPD behandelt werden können wie andere systemisch wirkende Arzneimittel. Für sie ist auch ein generischer Antrag mit pharmakokinetischen Bioäquivalenzdaten unter Bezugnahme auf ein Referenzarzneimittel und hilfsweiser Anwendung der Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118] zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz möglich, sofern die gastro-intestinale Wirkung vernachlässigt werden kann:

“However it may be possible for substances with negligible gastrointestinal absorption that the pharmacokinetic study designed to assess pulmonary deposition may be sufficient in the assessment of therapeutic equivalence. ... (see CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 for further details).“ [106]

Unter definierten Voraussetzungen kann gemäß CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] eine Bioäquivalenzstudie durch vergleichende *in vitro* Studien ersetzt werden [siehe dazu Kapitel 4.2.4].

Werden die Voraussetzungen für einen *in vitro* Vergleich nicht erfüllt, bzw. kommt der *in vitro* Vergleich zu keinem positiven Ergebnis, können im nächsten Schritt Studien zur Bestimmung der Lungendeposition (Pharmakokinetik-Studien oder bildgebende Verfahren) durchgeführt werden.

Gemäß der CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] wird eine therapeutische Äquivalenz angenommen wenn die 90 % Konfidenzintervalle der maximalen Konzentration (C_{max}), der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) innerhalb der Akzeptanzgrenzen von 0,8 – 1,25 liegen. Bei nachgewiesener Flussratenabhängigkeit ist die Äquivalenz bei verschiedenen Flussraten zu bestimmen. Gemäß der ursprünglichen Fassung der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 [18] sind bei sehr stark flussabhängigen DPIs zusätzlich *in vivo* Studien erforderlich. In der revidierten Fassung [106] reichen *in vitro* Studien aus. Bei Wirkstoffen mit einem engen therapeutischen Fenster können die Akzeptanzgrenzen eingeengt werden. Für hochvariable Inhalationsprodukte kann die Akzeptanzgrenze für C_{max} auf 0,75 bis 1,33 ausgeweitet werden. Diese Grenzen orientieren sich an der zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Leitlinie [106] gültigen, heute jedoch veralteten Fassung der Bioäquivalenzleitlinie (CPMP/QWP/EWP/1401/98 [66]). Damit schöpft die Leitlinie [106] für Inhalationsprodukte, die in ihren Geltungsbereich

fallen, die Grenzen von 69,84 % bis 143,19 % nicht vollständig aus, die gemäß der aktuellen Fassung der Bioäquivalenzleitlinie (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 [118]) gestattet sind, wenn nachgewiesen wurde, dass diese Ausweitung ohne klinische Relevanz ist:

Highly variable drug products (HVDP) are those whose intra-subject variability for a parameter is larger than 30 %. ...

Those HVDP for which a wider difference in C_{max} is considered clinically irrelevant based on a sound clinical justification can be assessed with a widened acceptance range ... to a maximum of 69.84 – 143.19%. [118]

Darüber hinaus ist bei einer systemischen Resorption nach lokaler Anwendung die systemische Verfügbarkeit im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen mit einem Referenzarzneimittel zu vergleichen. Dabei sollte die systemische Verfügbarkeit des Prüfpräparates nicht höher sein als die des Referenzpräparates [118].

Ist auch über die Bestimmung der Lungendeposition keine therapeutische Äquivalenz nachweisbar, gibt die Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] detaillierte Empfehlungen für die dann durchzuführenden pharmakodynamischen Studien.

„Therapeutic equivalence is defined as equivalent efficacy and safety when the new inhaled product for which a marketing authorisation is sought is compared with an appropriate reference product. Therapeutic equivalence demonstrated by means of appropriate clinical studies using well-validated study designs and comparing the test product with the reference product, becomes mandatory when equivalence is not shown in vitro according to the criteria provided in section 5.2 above and is not shown convincingly by investigation of pulmonary deposition and systemic safety as discussed in section 6.1 above.“ [106]

Auf Grund der großen Unterschiede in der Inhalationstechnik wird empfohlen, dass nur gleiche Darreichungsformen (z.B. DPI mit DPI) miteinander verglichen werden. Wenn das Referenzprodukt mehrere Indikationen hat, reicht es aus, die therapeutische Äquivalenz an einer Indikation nachzuweisen, wenn die Partikelgrößenprofile beider Inhalationsprodukte vergleichbar sind.

“However, if therapeutic equivalence to the reference product is demonstrated (in respect of both efficacy and safety) in one clinical indication, say asthma, comparative in vitro data must

be provided to demonstrate that the test and reference product produce comparable particle size distribution (see section 5.2 above) through the flow rate and pressure drop range which are clinically applicable to all patients in whom the test product will be used, in order that a marketing authorisation can be granted which will include all therapeutic indications as listed for the reference product". [106]

Diese Erleichterung verliert an Relevanz, wenn die klinische Studie auf Grund von nicht vergleichbaren Partikelgrößenprofilen des Originators und des Generikums durchgeführt wurde.

Obwohl die Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] nur für Inhalationsprodukte zur Behandlung von Asthma und COPD bei Erwachsenen und zur Behandlung von Asthma bei Kindern und Jugendlichen gilt, wird sie von den zuständigen Behörden hilfsweise auch für andere Inhalationsprodukte zu Rate gezogen, da sie historisch gesehen die allgemein gehaltenen „Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)“ [18] aus dem Jahr 2004 abgelöst hat.

Für lokal wirkende Inhalationsprodukte, bei denen eine systemische Wirkung unerwünscht ist, gilt darüber hinaus die „Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents“ CPMP/EWP/239/95 [14]. Diese besagt, dass es keine wesentliche Gleichheit zwischen lokal wirkenden Produkten gibt und daher eine vollständige Bezugnahme auf ein Referenzarzneimittel nicht möglich ist.

„None of these products can be considered essentially similar. However, full toxicological and clinical data would not normally be necessary. ... Omission of data should be justified in expert reports.“ [14]

Dennoch fordert auch diese Leitlinie nicht unbedingt eine vollständige klinische Dokumentation. Die Vorlage von *in vitro* Daten oder eine bibliographische Antragstellung sind ebenfalls erlaubt.

Zentrales Element der oben zitierten Aussage ist die Begriffsdefinition der „wesentlichen Gleichheit“. Zum Zeitpunkt des In-Kraft-Tretens der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] war eine erläuternde Fußnote in den damaligen „Notice to Applicants“ Kapitel I [123] enthalten:

„The definition of „essentially similar” was recorded in the minutes of the Council in December 1986 as:

„the same qualitative and quantitative composition in terms of active principles, and the

pharmaceutical form is the same, and where necessary, appropriate bioavailability studies have been carried out” ” [123]

Mit der Aussage, dass es keine wesentliche Gleichheit zwischen lokal wirkenden Produkten gibt, widerspricht die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] den Ausführungen der moderneren Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106], die eindeutig generische Zulassungsanträge zulässt. Folglich ist die rechtliche Wertigkeit der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] zu hinterfragen. Nähere Ausführungen dazu enthält das Kapitel 6.

Grundsätzlich ist es immer ratsam, bei jeder Neuzulassung zu prüfen, ob eine der beiden zulässigen Optionen für die Antragstellung angemessen ist:

- leitlinienkonformer Verzicht auf die Vorlage der Daten bei ausreichender Begründung durch ein Experten-Gutachten
- Abweichung von den Forderungen der Leitlinie bei ausreichender Begründung

Im Bedarfsfall kann eine wissenschaftliche Beratung durch die verantwortliche Zulassungsbehörde zur weiteren Klärung beitragen.

5 Rechtlicher Rahmen für Änderungen an der Applikationseinheit

5.1 Grundlagen

Die vorliegende Arbeit betrachtet Inhalationsprodukte für die Anwendung am Menschen, die im Zuge eines zentralisierten Verfahrens (CP), eines dezentralisierten Verfahrens (DCP) oder eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen wurden. Für diese Arzneimittel gilt europäisches Recht. Folglich sind die europäischen Vorgaben bei Änderungen an diesen Inhalationsprodukten rechtlich bindend. Nationale Inhalationsprodukte sind von diesen Regelungen zurzeit ausgenommen. Für sie gilt noch das jeweilige nationale Recht. Jedoch wurde mit der Richtlinie 2009/53/EG [116] zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG [68] und der Verordnung (EU) Nr. 712/2012 [120] zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] bereits die Voraussetzung dafür geschaffen, das europäische Variations-System ab dem 04. August 2013 auch auf national zugelassene Präparate anzuwenden.

Die größte Bedeutung im europäischen Variations-System kommt den geltenden Verordnungen und Richtlinien zu. Verordnungen des Europäischen Parlaments und des Rates sowie Verordnungen der Kommission sind unmittelbar für die Mitgliedstaaten bindend. Richtlinien erhalten ihre rechtliche Verbindlichkeit für die Bürger der Mitgliedsstaaten durch die Umsetzung in das jeweilige nationale Recht. Diese allgemein gültigen Vereinbarungen zwischen den Mitgliedsstaaten geben den rechtlichen Rahmen vor, der durch weiterführende Empfehlungen und Präzisierungen, wie beispielsweise Leitlinien, mit Leben erfüllt wird.

Die Abb. 5-1 stellt die drei Fundamente des in Europa geltenden Rechtssystems dar. Dabei ist die juristische Hierarchie zu beachten: Gibt das Primärrecht, das die Verträge der EG-Mitgliedsstaaten umfasst, für die Klärung einer Frage keine Auskunft, gilt das Sekundärrecht, zu dem alle Verordnungen, Richtlinien und Entscheidungen gehören. Primär- und Sekundärrecht sind rechtlich bindend. Wenn auch im Sekundärrecht keine befriedigende Antwort zu finden ist, werden Leitlinien oder Empfehlungen zu Rate gezogen. Leitlinien sind rechtlich nicht verbindlich, es sei denn, sie sind im Primär- oder Sekundärrecht (z.B. in einer Verordnung oder Richtlinie) verankert. Zu den in den Verordnungen oder Richtlinien verankerten Leitlinien zählen beispielsweise die Verfahrens-Leitlinie [64] und die Kategorisierungs-Leitlinie [117] gemäß Artikel 4 der seit 01.01.2010 gültigen Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115]. Empfohlen wird darüber hinaus die Berücksichtigung der Leitlinien des CHMP für Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln und aller anderen Leitlinien der Gemeinschaft im Arzneimittelbereich. Leitlinien, die in diese Kategorie fallen, sind auf der Homepage der EMA

[100] sowie in der Eudralex Collection Vol. 3 – Guidelines [101] zu finden.

Softlaw

z.B. Empfehlungen und Stellungnahmen der Europäischen Kommission gemäß Artikel 249 des Vertrages zur Gründung einer Europäischen Gemeinschaft [92], Leitlinien der EMA/ ICH, Leitlinien von Fachgesellschaften

Sekundärrecht

Verordnungen, Richtlinien und Entscheidungen gemäß Artikel 249 des Vertrages zur Gründung einer Europäischen Gemeinschaft [92]

*„Die **Verordnung** hat allgemeine Geltung. Sie ist in allen ihren Teilen verbindlich und unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.*

*Die **Richtlinie** ist für jeden Mitgliedstaat, an den sie gerichtet wird, hinsichtlich des zu erreichenden Ziels verbindlich, überlässt jedoch den innerstaatlichen Stellen die Wahl der Form und der Mittel.*

*Die **Entscheidung** ist in allen ihren Teilen für diejenigen verbindlich, die sie bezeichnet.“*

Primärrecht

Verträge der EU-Mitgliedsstaaten, z.B. Vertrag zur Gründung einer Europäischen Gemeinschaft [92]

Abb. 5-1: Das europäische Rechtssystem

Leitlinien werden als Maßstab für den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angesehen. Da dieser wiederum gemäß Artikel 16 (1) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [67] und Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG [68] bei der Zulassung von Arzneimitteln zu berücksichtigen ist, haben auch die nicht in Verordnungen oder Richtlinien verankerten Leitlinien rechtliche Relevanz:

Artikel 16 (1) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004:

„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß dieser Verordnung bezüglich der Herstellungs- und Kontrollmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d und h der Richtlinie 2001/83/EG den Stand von Wissenschaft und Technik und nimmt gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vor, um die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen. Er beantragt in Übereinstimmung mit dieser Verordnung eine Genehmigung für entsprechende Änderungen.“ [67]

Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG:

„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bezüglich der Herstellungs- und Kontrollmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d und h den Stand von Wissenschaft und Technik und nimmt gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vor, um die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Diese Änderungen unterliegen der Genehmigung der zuständigen Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.“ [68]

Grundsätzlich ist es möglich, von Leitlinien abzuweichen, wenn diese nicht rechtlich bindend sind und die Abweichungen nachvollziehbar begründet werden. Wie bereits oben ausgeführt zählen die beiden Leitlinien der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] nicht dazu. Sie sind rechtlich bindend.

5.2 Genehmigung von Änderungen von Arzneimitteln

Quellen

<i>Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 (gültig bis 31.12.2009)</i>	[17]
<i>Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 (gültig bis 31.12.2009)</i>	[16]
<i>Leitlinie über die Abgrenzung von Änderungsanzeigen und Neuzulassungen</i>	[63]
<i>Leitlinie über die erforderliche Dokumentation für Änderungen vom Typ IA und Typ IB</i>	[65]
<i>Leitlinie zur pharmazeutischen Entwicklung (ICH Q8)</i>	[80]
<i>Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 (gültig ab 1.1.2010) (Variations-Verordnung)</i>	[115]
<i>Kategorisierungs-Leitlinie gemäß Artikel 4 der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008</i>	[117]
<i>Verfahrens-Leitlinie gemäß Artikel 4 der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008</i>	[64]

Der Zulassungsinhaber ist gemäß Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [67] für zentral zugelassene Arzneimittel und Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG [68] für alle auf anderem Weg zugelassenen Arzneimittel verpflichtet, jedwede Änderung der zugelassenen Dokumentation den zuständigen Behörden zu melden:

Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004:

*„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilt der Agentur, der Kommission und den Mitgliedstaaten unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die **Änderung der Angaben oder Unterlagen** gemäß Artikel 8 Absatz 3, den Artikeln 10, 10a, 10b und 11 oder Artikel 32 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG sowie Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß Artikel 9 Absatz 4 der vorliegenden Verordnung nach sich ziehen könnten.*

*Insbesondere teilt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur und der Kommission unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen **neuen Informationen mit, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden***

Arzneimittels beeinflussen könnten. Zu diesen Informationen gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht.“ [67]

Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG:

*„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilt der zuständigen Behörde unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die **Änderung der Angaben und Unterlagen** gemäß Artikel 8 Absatz 3, den Artikeln 10, 10a, 10b und 11 oder Artikel 32 Absatz 5 oder Anhang I nach sich ziehen könnten.*

*Insbesondere teilt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen nationalen Behörde unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen neuen Informationen mit, die die **Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten**. Zu diesen Informationen gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht.“ [68]*

Die Meldung erfolgt in Abhängigkeit von der Art der geplanten Änderung nach einem der drei in Abb. 5-2 angeführten Verfahren.

Verfahren zur Meldung von Änderungen

- (I) Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen (Typ IA/IA_{IN} Variation, Typ IB Variation)
- (II) Genehmigungsverfahren für größere Änderungen (Typ II Variation)
- (III) Neuzulassungsverfahren/ Erweiterungsantrag (Line Extension)

Abb. 5-2: Mögliche Verfahren zur Meldung von Änderungen

Im Verlauf eines Variations-Verfahrens werden die neu vorgelegten Unterlagen unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Dokumentation (siehe Kapitel 4) und der aktuellen Anforderungen durch die zuständige Behörde geprüft und bewertet. Eine Änderung ist immer dann (und nur dann) der zuständigen Behörde anzuzeigen, wenn sie mit Änderungen der bereits zugelassenen Dokumentation einhergeht.

„Eine „Änderung einer Zulassung“ oder „Änderung“ bezeichnet eine inhaltliche Änderung der Angaben und Unterlagen, auf die an folgenden Stellen verwiesen wird:

Artikel 8 Absatz 3, Artikel 9, 10, 10a, 10b, 10c und 11, sowie Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 6 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 7 Absatz 1 Buchstabe a und Artikel 34 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und Artikel 7 und 14 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates bei Humanarzneimitteln.“ [115, Artikel 2]

Das bedeutet wiederum: Änderungen an Prozessen oder Dokumenten, die nicht Bestandteil der Zulassungsdokumentation sind, ziehen keine Änderungsanzeige nach sich. Darüber hinaus ist ebenfalls keine Änderungsanzeige erforderlich, wenn die zugelassene Dokumentation bereits sehr umfangreiche Informationen über Gestaltungsspielräume (vgl. „Design Space“) enthält und der festgelegte Bereich nicht verlassen wird [80]. Hierbei liegt es im Ermessen des Antragstellers, wie umfangreich er seine Dokumentation gestaltet und wie groß der daraus resultierende Design Space ist, in dem er sich bewegen kann (siehe dazu auch Kapitel 4).

Bis zum 31.12.2009 galt für Änderungen an zentral zugelassenen Arzneimitteln die Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 [16] und für Änderungen an dezentral bzw. im gegenseitigen Anerkennungsverfahren zugelassenen Präparaten die Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 [17]. Beide Verordnungen wurden zum 1.1.2010 durch die Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] ersetzt. Vor dem 1.1.2010 gestartete Verfahren wurden nach den beiden bis zum 31.12.2009 gültigen Verordnungen fortgeführt.

In der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] und ihren Anhängen sind die Voraussetzungen für die Einstufung eines Änderungstatbestandes als Typ IA/IB Variation, Typ II Variation oder Zulassungserweiterung definiert. Detaillierte Angaben zu einzelnen Änderungstatbeständen und zur erforderlichen Dokumentation bei geringfügigen Änderungen findet man in der gesonderten Kategorisierungs-Leitlinie [117]. Angaben zur Verfahrensführung sind in der Verfahrens-Leitlinie [64] enthalten.

Die Einstufung eines Änderungstatbestandes erfolgt anhand seiner Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels. Gemäß der Begriffsdefinition der Variations-Verordnung ist eine

2. *„**geringfügige Änderung des Typs IA**“ eine Änderung, die gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat;*
3. *„**größere Änderung des Typs II**“ eine Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und die umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit haben kann;*
4. *„**Zulassungserweiterung**“ oder „Erweiterung“ eine Änderung, die in Anhang I aufgeführt ist und die dort festgelegten Voraussetzungen erfüllt;*
5. *„**geringfügige Änderung des Typ IB**“ eine Änderung, bei der es sich weder um eine geringfügige Änderung des Typs IA noch um eine größere Änderung des Typs II oder um eine Erweiterung handelt;“ [115]*

Änderungstatbestände, die als geringfügige Änderungen des Typs IA oder als größere Änderung des Typs II einzustufen sind, werden in der Kategorisierungs-Leitlinie [117] einzeln aufgelistet. Die Kategorisierungs-Leitlinie enthält darüber hinaus auch ausgewählte Änderungstatbestände, die als Typ IB eingestuft werden. Änderungstatbestände, die einen Neuzulassungsantrag erfordern findet man im Anhang I der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] (siehe Abb. 5-3).

Änderungstatbestände, die nicht in der Kategorisierungs-Leitlinie [117] enthalten sind und auch nicht die Voraussetzungen gemäß Anhang I der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] für eine Zulassungserweiterung erfüllen, werden grundsätzlich als geringfügige Änderungen vom Typ IB eingestuft. Haben sie jedoch umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels sollten sie als Typ II eingestuft werden.

„Zulassungserweiterungen

...

2. Änderungen der Stärke, der Darreichungsform und der Art der Anwendung:

- a) Änderung der Bioverfügbarkeit;
- b) pharmakokinetische Änderung, z.B. Änderung der Freigabedosis;
- c) Änderung bzw. Hinzufügen einer neuen Stärke/Potenz;
- d) **Änderung der Darreichungsform oder Hinzufügen einer neuen Darreichungsform;**
- e) Hinzufügen einer neuen Art der Anwendung“

Abb. 5-3: Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern, gemäß Anhang I der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug

Dem Änderungsantrag sind gemäß Anhang IV der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] alle in der Kategorisierungs-Leitlinie [117] benannten Unterlagen beizufügen. Die Kategorisierungs-Leitlinie konzentriert sich dabei im Wesentlichen auf die erforderlichen Unterlagen zu den gelisteten geringfügigen Änderungen vom Typ IA und IB. Für größere Änderungen vom Typ II enthält sie nur in Ausnahmefällen (z.B. Änderungstatbestand „C.I.1.c) - Änderung der informativen Texte nach einem Befassungsverfahren“) Vorgaben bezüglich der einzureichenden Dokumentation. Für die Dokumentation bei nicht gelisteten Änderungstatbeständen, die per Definition dem Typ IB zuzuordnen sind, enthält die Kategorisierungs-Leitlinie [117] zwangsläufig keine Vorgaben.

5.3 Regulatorische Besonderheiten bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten

Nicht alle in der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] bzw. ihrer Kategorisierungs-Leitlinie [117] gelisteten Änderungstatbestände sind für Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten relevant. Zulassungserweiterungsanträge für Änderungen an der Applikationseinheit sind immer dann und nur dann erforderlich, wenn im Rahmen der Änderung eine Umstellung von einem Einzel- auf ein Mehrdosenbehältnis bzw. umgekehrt erfolgt. Derartige Änderungen zählen zu den Änderungen der Darreichungsform gemäß Nummer 2.d) des Anhangs I

5. Rechtlicher Rahmen für Änderungen an der Applikationseinheit

der Variations-Verordnung (siehe Abb. 5-3), da die Darreichungsform gemäß der Leitlinie über die Abgrenzung von Änderungsanzeigen und Neuzulassungen [63] auch die Angabe beinhaltet, ob es sich um ein Einzel- oder Mehrdosenbehältnis handelt.

„A change from multi-dose to single-dose or vice-versa always results in an Extension Application (both for addition or replacement).“ [63]

Bei Inhalationsprodukten ist eine derartige Änderung in der Regel mit sehr umfangreichen technischen Änderungen an der Applikationseinheit verbunden, da zumindest die Messeinrichtung, die bei Mehrdosen-Inhalationsprodukten fester Bestandteil der Applikationseinheit ist, hinzugefügt oder entfernt werden muss.

„...“

2. Folgende Änderungen sind als größere Änderungen des Typs II einzustufen:

...

- c) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen außerhalb des Bereichs der genehmigten Spezifikationen, Grenzwerte oder Akzeptanzkriterien;
- d) Änderungen im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Formulierung, der Spezifikationen oder des Verunreinigungsprofils des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können; ...“

Abb. 5-4: Größere Änderungen des Typs II gemäß Anhang II der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug

Von den Änderungstatbeständen, die gemäß Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] als größere Änderung des Typs II einzustufen sind, treffen auf technische Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten die Nummern 2.c und 2.d zu (siehe Abb. 5-4). Dabei handelt es sich zum einen um Änderungen, in deren Folge die Spezifikationen, Grenzwerte oder Akzeptanzkriterien des Fertigarzneimittels außerhalb des bisher genehmigten Bereiches zu ändern sind, und zum anderen um Änderungen, die das Verunreinigungsprofil des Fertigarzneimittels beeinflussen und sich somit deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels, also auf dessen therapeutisches Profil, auswirken können.

Zu derartigen Änderungen zählt beispielsweise eine Änderung des Materials des Mundstücks eines DPIs, bei der das neue Material eine deutlich geringere elektrostatische Aufladung hat als das bisherige. In der Folge bleibt beträchtlich weniger Wirkstoff im Mundstück zurück, so dass die abgegebene Dosis größer ist als es die obere Grenze der Freigabespezifikation erlaubt. Die erhöhte abgegebene Dosis kann zu einer erhöhten Lungendeposition führen, die ihrerseits wiederum eine verbesserte Wirksamkeit oder ein gehäuftes Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Folge haben kann. Das therapeutische Profil des Inhalationsproduktes wird verändert. Eine derartige Änderung kann folglich zum Vorteil oder auch zum Nachteil des behandelten Patienten sein.

Von den in der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] benannten geringfügigen Änderungen ist lediglich die Nummer 1.e auf technische Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten anwendbar (siehe Abb. 5-5). Dabei handelt es sich um Änderungen des Verpackungsmaterials, welches mit dem Fertigerzeugnis nicht in Berührung kommt, unter der Voraussetzung, dass die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigt werden. Zu solchen Änderungen zählt beispielsweise die Änderung einer Schutzkappe, die vor der Inhalation entfernt wird, wenn die geänderte Schutzkappe mindestens genauso dicht ist wie die bisherige.

»...

1. Folgende Änderungen sind als geringfügige Änderungen des Typs IA einzustufen:

...

- e) Änderungen aufgrund eines veränderten Verpackungsmaterials, welches mit dem Fertigarzneimittel nicht in Berührung kommt, die die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen; ...“

Abb. 5-5: Geringfügige Änderungen des Typs IA gemäß Anhang II der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug

Für eine detaillierte Einstufung eines Änderungstatbestandes ist die Kategorisierungs-Leitlinie [117] zu Rate zu ziehen. Die Kategorisierungs-Leitlinie enthält keine direkten Angaben zu Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten. Die Applikationseinheit ist

jedoch Bestandteil des Behältnisverschlussystems. Daher gelten die Änderungstatbestände der Liste B.II.e) auch für Änderungen an der Applikationseinheit. Insgesamt enthält diese Liste die folgenden Gruppen möglicher Änderungen:

„B.II.e) Behältnisverschlussystem

B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses ...

B.II.e.2 Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses ...

B.II.e.3 Änderung des Prüfverfahrens für die Primärverpackung des Fertigerzeugnisses ...

B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder Verschlusses (Primärverpackung) ...

B.II.e.5 Änderung der Packungsgröße des Fertigerzeugnisses ...

B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-)Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigerzeugnisses nicht in Kontakt kommt (wie Farbe von Nadelschutzkappen, farbige Coderinge auf Ampullen, anderer Nadelschutz (anderer Kunststoff)) ...

B.II.e.7 Wechsel des Lieferanten von Verpackungsbestandteilen oder -vorrichtungen (sofern im Dossier erwähnt)“ [117]

Für die Einstufung einer Änderung am Behältnisverschlussystem ist es von Bedeutung, ob es sich um ein steriles oder biologisch/ immunologisches Arzneimittel handelt. Zum Teil wird auch zwischen festen, halbfesten oder flüssigen Darreichungsformen unterschieden. Spezielle Arten der Anwendung werden jedoch nicht gesondert erwähnt.

Hat die beabsichtigte Änderung der Applikationseinheit weitere Änderungen zur Folge, beispielsweise Änderungen der Spezifikation oder der Packungsbeilage, so sind die entsprechenden Listen ebenfalls zu berücksichtigen.

Die Einstufung einer geplanten Änderung als Typ I oder Typ II ist zunächst vor allem bezüglich der Verfahrensführung, der Kosten und der möglichen Umsetzbarkeit und Markteinführung von Bedeutung. Geringfügige Änderungen des Typs IA werden vom Zulassungsinhaber innerhalb von 12 Monaten nach der Umsetzung gemeldet (Do, Wait and Tell), geringfügige Änderungen des

Typs IA_{IN} unverzüglich (Do and Tell). Geringfügige Änderungen des Typs IB werden vom Zulassungsinhaber vor der Umsetzung gemeldet und nach erfolgreicher Validierung innerhalb von 30 Tagen durch die zuständige Behörde bearbeitet. Nach 30 Tagen tritt eine Zustimmungsfiktion ein (Tell, Wait and Do), das heißt die Änderung kann auch ohne behördlichen Bescheid umgesetzt werden. Für größere Änderungen des Typs II gelten längere Bearbeitungsfristen mit optionalem Pausieren des Verfahrens im Falle einer Nachforderung von Unterlagen. Vor der Umsetzung der geplanten Änderung ist in jedem Fall der Bescheid der zuständigen Behörde abzuwarten (Tell and Wait).

Für Inhalationsprodukte hat eine Einstufung als größere Änderung vom Typ II darüber hinaus noch weiter reichende Konsequenzen. Die „Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents“ CPMP/EWP/239/95 [14] aus dem Jahr 1995 verlangt für größere Änderungen vom Typ II an lokal applizierten, lokal wirkenden Arzneimitteln grundsätzlich den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz. In den Geltungsbereich dieser Leitlinie fallen alle diejenigen Inhalationsprodukte, bei denen eine systemische Wirkung als unerwünscht angesehen wird. Gemäß der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] muss sich der Antragsteller bei einer größeren Änderung vom Typ II mit der Notwendigkeit einer erneuten Durchführung klinischer Studien auseinandersetzen. Diese Forderung wird im Kapitel 6 näher diskutiert.

B.II.e) Behältnisverschlussystem	
B.II.e.1 Änderungen der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses	Typ
a) Qualitative und quantitative Zusammensetzung	
...	
3. Sterile und biologische/immunologische Arzneimittel	II
4. Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsdauer	II
b) Behältnistyp	
...	
2. Sterile und biologische/immunologische Arzneimittel	II
...	
B.II.e.4 Änderung der Form oder Abmessungen eines Behältnisses oder Verschlusses (Primärverpackung)	Typ

<p>...</p> <p>b) Die Änderung der Form oder der Abmessungen betrifft einen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials und könnte spürbare Auswirkungen auf die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses haben.</p> <p>...</p>	<p>II</p>
<p>B.II.e.7 Wechsel des Lieferanten von Verpackungsbestandteilen oder –vorrichtungen (sofern im Dossier erwähnt)</p>	<p>Typ</p>
<p>...</p> <p>c) Alle Änderungen bei Lieferanten von Abstandshaltern für Inhalationsdosierer *</p> <p>...</p> <p>(*Anmerkung des Autors: Abstandshalter für Inhalationsdosierer = Spacer für MDIs)</p>	<p>II</p>

Abb. 5-6: Typ II Änderungen am Behältnisverschlussystem gemäß Kategorisierungs-Leitlinie [117] - Auszug

Auf Grund der besonderen Bedeutung der Typ II Änderungen zeigt die Abb. 5-6 einen Auszug der Liste B.II.e) der Kategorisierungs-Leitlinie [117] mit allen Typ II Änderungstatbeständen des Behältnisverschlussystems, die auf Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten angewendet werden können. Die Liste B.II.e) enthält darüber hinaus weitere Änderungstatbestände, die als geringfügige Änderungen eingestuft werden. Des weiteren werden alle Änderungen an der Applikationseinheit als größere Änderungen vom Typ II eingestuft, wenn sie gemäß **B.II.d.1e)** mit einer Änderung der Spezifikation der Fertigerzeugnisses außerhalb der genehmigten Spanne verbunden sind, oder wenn gemäß **B.II.d.1f)** ein Spezifikationsparameter gestrichen werden muss, der sich spürbar auf die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses auswirken könnte.

Alle Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten, die keinem Änderungstatbestand der Kategorisierungs-Leitlinie [117] zugeordnet werden können, sind geringfügige Änderungen des Typs IB, es sei denn, sie haben umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels. Dann sind sie gemäß Artikel 3 Nr. (3) b) der Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] als größere Änderungen vom Typ II zu behandeln.

Gemäß der Kategorisierungs-Leitlinie werden die folgenden Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten als größere Änderungen vom Typ II eingestuft:

B.II.e.1

- Änderungen der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Materials der Applikationseinheit, wenn die enthaltene Zubereitung steril oder biologisch/ immunologisch ist.
- Änderungen der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Materials der Applikationseinheit, die zu einem schlechteren Schutz und damit zu geänderten Lagerungsbedingungen und/oder zu einer verkürzten Laufzeit führen.
- Änderungen des Behältnistyps, wenn die enthaltene Zubereitung steril oder biologisch/ immunologisch ist (Austausch der kompletten Applikationseinheit)

B.II.e.4

- Änderungen der Form oder Dimension (auch einzelner) wesentlicher Bestandteile der Applikationseinheit, wenn sie Auswirkungen auf die Produktperformance, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit haben können

B.II.e.7

- Wechsel des Spacer-Lieferanten

B.II.d.1e)

- Änderung außerhalb der genehmigten Spanne für die Spezifikationsparameter

B.II.d.1f)

- Streichung eines Spezifikationsparameters, die sich spürbar auf die Gesamtqualität des Fertigerzeugnisses auswirken könnte

B.II.g.2

- Beantragung eines „Post Approval Change Management Protocols“

Die Einstufung als größere Änderung vom Typ II nach B.II.e.1 und B.II.e.4 erfolgt teilweise unter bestimmten Voraussetzungen, die die Abgrenzung zu einer geringfügigen Änderung ermöglichen. Diese Voraussetzungen werden in der Liste der Änderungstatbestände der Kategorisierungs-Leitlinie [117] ebenfalls benannt (siehe Abb. 5-6). Im Gegenzug ergibt sich daraus die Möglichkeit einer Kategorisierung als Typ IB, wenn die Voraussetzungen für eine Einstufung als Typ II nicht erfüllt werden.

Beispielsweise zählt eine Änderung der Form oder Dimension eines Teiles der Applikationseinheit nur dann als größere Änderung vom Typ II, wenn sie Auswirkungen auf die Produktperformance, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit hat (B.II.e.4). Ist das nicht der Fall, kann diese Änderung als geringfügig (Typ IB) eingestuft werden. Auch eine Änderung der Zusammensetzung des Materials eines Teiles der Applikationseinheit ist nur dann als größere Änderung vom Typ II einzustufen, wenn dadurch die Haltbarkeit verkürzt oder die Lagerbedingungen eingeschränkt werden. Ist das nicht der Fall, kann eine derartige Änderung ebenfalls als Typ IB eingestuft werden.

Die Beweisführung dafür, dass die Umstände, die zu einer Einstufung als größere Änderung vom Typ II führen, nicht gegeben sind, liegt in der Verantwortung des Zulassungsinhabers. Im Interesse einer zügigen Verfahrensführung werden die entsprechenden Unterlagen der zuständigen Behörde bereits mit dem Änderungsantrag vorgelegt.

5.4 Regulatorische Besonderheiten bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten bis zum 31.12.2009

Alle Änderungen, die vor dem 1.1.2010 beantragt wurden, wurden bis zum Abschluss des Verfahrens noch gemäß den Variations-Verordnungen (EG) Nr. 1085/2003 [16] und (EG) Nr. 1084/2003 [17] bearbeitet. Auch nach dem damaligen Variations-System wurden Änderungen eingeteilt in geringfügige Änderungen vom Typ IA/IB, größere Änderungen vom Typ II und Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern. Die Änderungstatbestände, die bis zum 31.12.2009 einen Erweiterungsantrag erforderten, sind vergleichbar mit denen der neuen Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115]. Auch bis zum 31.12.2009 waren bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten, die eine Umstellung von Einzel- auf Mehrdosenbehältnisse (und umgekehrt) beinhalteten, Zulassungserweiterungsanträge erforderlich (siehe Abb. 5-7).

„Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern

...

2. Änderungen der Stärke, der Darreichungsform und des Verabreichungswegs

- i) Änderung der Bioverfügbarkeit;
- ii) pharmakokinetische Änderung, z.B. Änderung der Freigabedosis;
- iii) Änderung bzw. Hinzufügen einer neuen Stärke/Potenz;
- iv) **Änderung der Darreichungsform oder Hinzufügen einer neuen Darreichungsform;**
- v) Hinzufügen eines neuen Verabreichungsweges ... “[17, 18]

Abb. 5-7: Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern gemäß Anhang II der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 [17] und 1085/2003 [18] - Auszug

Im Unterschied zur neuen Variations-Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 [115] war die Liste der Änderungstatbestände, die keinen Neuzulassungsantrag erforderten, nicht in eine gesonderte Leitlinie ausgelagert, sondern Bestandteil der Variations-Verordnungen. Darüber hinaus erfolgte damals die Einstufung der Änderungstatbestände auf eine andere Art als heute. Die Liste der Änderungstatbestände enthielt eine abschließende Aufzählung aller Änderungen, die als geringfügig (Typ IA und IB) einzustufen waren. Alle nicht in den Katalogen enthaltenen Änderungstatbestände, die nicht die Voraussetzungen für einen Erweiterungsantrag erfüllten, wurden automatisch als Typ II kategorisiert. Eine nachträgliche Höherstufung durch die Behörde auf Grund gravierender Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit war nicht vorgesehen. Jedoch enthielt die abschließende Auflistung der geringfügigen Änderungstatbestände definierte Bedingungen, deren Nichterfüllung automatisch zu einer Einstufung als größere Änderung vom Typ II geführt hat. Die auf Änderungen an der Applikationseinheit zutreffenden geringfügigen Änderungen am Behältnisverschlussystem werden in Abb. 5-8 zusammengefasst. Die bei geringfügigen Änderungen einzureichende Dokumentation war Bestandteil einer separaten Leitlinie [99].

5. Rechtlicher Rahmen für Änderungen an der Applikationseinheit

28. Änderung an einem Bestandteil des (Primär-) Verpackungsmaterials, der nicht mit dem Fertigarzneimittel in Berührung kommt (etwa Farbe des Flip-Off-Verschlusses, der Farbringcode auf Ampullen, eine Änderung des Nadelschutzes (anderer Kunststoff))		Typ IA
Bedingungen: Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigarzneimittels beeinflusst.		
29. Änderung der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung des Primärverpackungsmaterials		Typ
a) Halbfeste und flüssige Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IB
b) Alle anderen Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3, 4	IA
	Bedingungen: 1, 3, 4	IB
Bedingungen: 1. Es handelt sich nicht um ein biologisches oder steriles Produkt. 2. Die Änderung betrifft ausschließlich denselben Verpackungstyp und dasselbe Verpackungsmaterial (z.B. Blisterverpackung zu Blisterverpackung). 3. Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem zugelassenen Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften zumindest gleichwertig sein. 4. ... Haltbarkeitsstudien ...		
30. Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder des Verschlusssystems		Typ
a) Sterile Darreichungsformen und biologische Arzneimittel	Bedingungen: 1, 2, 3	IB
b) Alle anderen Darreichungsformen	Bedingungen: 1, 2, 3	IA
Bedingungen: 1. Die qualitative oder quantitative Zusammensetzung des Behältnisses ist unverändert 2. Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Bestandteil des Verpackungsmaterials, der die Freisetzung, Anwendung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels beeinträchtigt. 3. Werden das Gasvolumen oder das Verhältnis Oberfläche zu Volumen geändert, wurden den einschlägigen Leitlinien entsprechende Haltbarkeitsstudien anhand von zwei im Pilotmaßstab (drei für biologische Arzneimittel) oder Industriemaßstab hergestellten Chargen begonnen. Dem Antragsteller stehen Haltbarkeitsdaten für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (sechs Monate für biologische Arzneimittel) zur Verfügung. Es wird versichert, dass diese Studien fertig gestellt werden und dass von den Spezifikationen abweichende Daten oder potentiell abweichende Daten bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer unverzüglich der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (zusammen mit einem Vorschlag für das weitere Vorgehen).		

Abb. 5-8: Kategorisierung von Änderungen am Behältnisverschlussystem gemäß Anhang I der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 [16] und 1085/2003 [17] - Auszug

Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten, die nicht als geringfügige Änderungen im Anhang I der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 [17] und 1085/2003 [16] gelistet waren, wurden als Änderungen des Typs II eingestuft. Das galt auch für Änderungen, die die Bedingungen für eine geringfügige Änderung nicht erfüllten.

Beispielsweise waren Änderungen an nicht produktberührenden Teilen nur dann geringfügige Änderungen des Typs IA oder IB, wenn sie keinen Einfluss auf die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigarzneimittels hatten (Ziffer 28). Auch Änderungen der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung des Behältnismaterials von nicht sterilen und nichtbiologischen Arzneimitteln (Ziffer 29) wurden als geringfügige Änderungen eingestuft. Dagegen waren Änderungen der qualitativen und/oder quantitativen Zusammensetzung des Behältnismaterials grundsätzlich größere Änderungen vom Typ II, wenn die enthaltene Inhalationslösung steril war.

Änderungen der Form eines Bestandteils der Applikationseinheit konnten ebenfalls als Typ I eingestuft werden, wenn die qualitative und quantitative Zusammensetzung unverändert blieb und der betroffene Bestandteil keinen Einfluss auf die Freisetzung, Anwendung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit hatte (Ziffer 36).

5.5 Auswirkungen der neuen Variations-Regelungen auf Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten

Mit der neuen Variations-Verordnung (EG) 1234/2008 [115] wurde das Variations-System grundlegend modernisiert. Die für den Zulassungsinhaber bedeutendste Umgestaltung besteht in der Kategorisierung der Änderungstatbestände. Waren bisher alle nicht namentlich als geringfügig benannte Änderungen automatisch größere Änderungen vom Typ II, so sind seit dem 1.1.2010 alle nicht eindeutig benannten Änderungen automatisch geringfügige Änderungen vom Typ IB, es sei denn, sie haben umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels. In diesem Fall können sie nach behördlichem Ermessen als Typ II eingestuft werden. Entsprechend enthält die Variations-Verordnung (EG) 1234/2008 [115] in ihren Anhängen die Voraussetzungen für die Einstufung als geringfügige Änderung vom Typ IA/ IB, als größere Änderung vom Typ II und als Zulassungserweiterung. Detaillierte Angaben zu einzelnen Änderungstatbeständen und zur erforderlichen Dokumentation findet man in der gesonderten Kategorisierungs-Leitlinie [117]. Unverändert bleibt der Tatbestand, dass bei einem Wechsel von Ein- auf Mehrdosenbehältnisse (und umgekehrt) ein Zulassungserweiterungsantrag zu stellen ist.

5. Rechtlicher Rahmen für Änderungen an der Applikationseinheit

Die Verfahrensführung wird zum Teil erheblich vereinfacht. Für geringfügige Änderungen vom Typ IA ist es gemäß Verfahrens-Leitlinie [64] erstmals möglich, einen Jahresbericht einzureichen, in dem mehrere Änderungen zusammengefasst werden.

Sowohl das bis zum 31.12.2009 geltende als auch das neue Variations-System betrachten Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten nicht als eigenständige Gruppe von Änderungen. Folglich müssen die Änderungstatbestände für das Behältnisverschlussystem hilfsweise für die Abschätzung der Kategorisierung und die für die Antragstellung erforderlichen Unterlagen herangezogen werden.

Für Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten sind folgende Umstrukturierungen in der Kategorisierung von Bedeutung:

- Option der nachträglichen Umstufung durch die Zulassungsbehörde in Typ II.
- Alle Änderungstatbestände, die nicht namentlich erwähnt werden, sind geringfügige Änderungen vom Typ IB, es sei denn sie haben umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit.
- Alle Änderungen, die umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit haben und nicht die Voraussetzungen für einen Erweiterungsantrag erfüllen, sind größere Änderungen vom Typ II.
- Grundsätzliche Einstufung als größere Änderung vom Typ II bei Änderungen der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Behältnisverschlussystems oder der Art des Behältnisses, wenn es sich um ein immunologisches Arzneimittel handelt (Immunologische Arzneimittel wurden bisher nicht gesondert erwähnt. Daher erfolgte die Einstufung analog zu unkritischen Arzneimitteln.)
- Streichung eines obsoleten oder unwichtigen Spezifikationsparameters als geringfügige Änderung vom Typ IB (bisher nicht explizit erwähnt, daher Typ II).
- Hinzufügen eines Spezifikationsparameters auf Grund von Unbedenklichkeits- oder Qualitätsaspekten als geringfügige Änderung vom Typ IB (bisher nicht explizit erwähnt, daher Typ II).
- Hinzufügen eines Spezifikationsparameters als Typ IA (bisher Typ IB).
- Löschung eines Prüfverfahrens, wenn die Alternative bereits zugelassen ist, als geringfügige Änderung vom Typ IA (bisher nicht explizit erwähnt, daher Typ II).

- Änderungen der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung als größere Änderung vom Typ II, wenn sie zu einer verminderten Haltbarkeit führen (bisher nicht explizit als Typ IB ausgeschlossen).
- Änderung des Behältnistyps in einen vergleichbaren als geringfügige Änderung vom Typ IB, wenn es sich nicht um ein steriles, biologisches oder immunologisches Arzneimittel handelt (bisher nicht explizit erwähnt, daher Typ II).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das neue Variations-System sowohl das Potential hat, Änderungen zu erleichtern als auch erhebliche neue Hürden zu schaffen, insbesondere durch die optionale Einstufung jeder Änderung als Typ II, wenn umfangreiche Folgen für Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit zu erwarten sind. Die Einschätzung, wann eine Folge als umfangreich gilt, liegt im Ermessen der zuständigen Behörde und erfolgt auf Basis der Datenlage und Argumentation, die ihr vom Antragsteller vorgelegt wird. Grundsätzlich liegt es im Interesse des Antragsstellers, umfangreiche Informationen über die Auswirkungen einer von ihm beabsichtigten Änderung vorzulegen, die nicht nur die Einstufung in eine bestimmte Kategorie belegen, sondern auch der Behörde eine fundierte fachliche Beurteilung ermöglichen.

Folglich spielen neben der wissenschaftlichen Datenlage auch die kompetente Bewertung der Daten in Bezug auf ihre Auswirkungen auf das betroffene Arzneimittel durch den Antragsteller sowie sein Argumentationsgeschick eine entscheidende Rolle.

Auf Grund der besonderen Bedeutung der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten für das therapeutische Profil (siehe Kapitel 1.3) erscheint es angemessen, Änderungen an Applikationseinheiten nicht wie Änderungen jedes beliebigen anderen Bestandteils des Behältnisverschlussystems zu behandeln. Daher werden in Kapitel 8 Vorschläge für ergänzende Änderungstatbestände erarbeitet.

6 Diskussion der Notwendigkeit klinischer Studien bei Änderungsanzeigen an der Applikationseinheit

6.1 Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II

Der zentrale Gegenstand eines Änderungs-Verfahrens ist gemäß der in der Variations-Verordnung (EG) 1234/2008 [115] gegebenen Begriffbestimmung (siehe Kapitel 5.1) immer die Aktualisierung der bestehenden Zulassungsdokumentation. Das bedeutet, dass jedes von der beabsichtigten Änderung betroffene Zulassungsdokument (siehe Kapitel 4) zu aktualisieren ist.

Darüber hinaus sind - in Abhängigkeit von der Art der geplanten Änderung - der zuständigen Behörde zusätzliche unterstützende Daten vorzulegen, die ihr eine qualifizierte Bewertung der zu erwartenden Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels ermöglichen.

Detaillierte Vorgaben bezüglich der einzureichenden Dokumentation für geringfügige Änderungen (Typ IA/ IA_{in}/ IB) an der Applikationseinheit sind im Katalog B.II.e der gelisteten Änderungstatbestände zum Behältnisverschlussystem der Kategorisierungs-Leitlinie [117] zu finden. Diese sind sehr allgemeingültig formuliert, so dass sie für jedes Bauteil des Behältnisverschlussystems angewendet werden können. Die Aufzählung der geforderten Dokumentation ist abschließend. Weiterführende Unterlagen werden für den betroffenen Änderungstatbestand nicht gefordert. Beispielsweise sind für geringfügige Änderungen vom Typ IA an einem Behältnisbauteil, das mit der Wirkstoffzubereitung nicht in Kontakt kommt (B.II.e.6), lediglich die betroffenen Teile der Zulassungsdokumentation zu aktualisieren. Betrifft die Änderung ein produktberührendes Bauteil eines **nicht sterilen** Arzneimittels und ändert sich darüber hinaus das Verhältnis zwischen dem Behältnis und der enthaltenen Wirkstoffzubereitung (B.II.e.4a) sind zusätzliche Haltbarkeitsstudien zu beginnen. Diese Studien sind zu beenden. Die Daten müssen der zuständigen Behörde vor allem dann vorgelegt werden, wenn die Einhaltung der Laufzeitspezifikation gefährdet ist. Betrifft die gleiche Änderung ein Bauteil eines **terminal sterilisierten** Arzneimittels (B.II.e.4c) sind darüber hinaus Unterlagen zur Revalidierung des Sterilisationsprozesses vorzulegen.

Für alle nicht gelisteten geringfügigen Änderungen des Typs IB und alle größeren Änderungen des Typs II, die für die Applikationseinheit relevant sind, enthält die Kategorisierungs-Leitlinie [117] keine Vorgaben bezüglich der einzureichenden Dokumentation:

“Die für Änderungen des Typs IB und des Typs II einzureichenden unterstützenden Daten hängen von der Art der jeweiligen Änderung ab. In einigen Fällen wird auf spezifische wissenschaftliche Leitlinien verwiesen.” [117]

Auch bei diesen Änderungen ist es selbstverständlich, dass dem Antrag alle aktualisierten Dokumente des Zulassungsdossiers beigelegt werden, die von der Änderung betroffen sind. Darüber hinaus entscheidet der Zulassungsinhaber, ob er weitergehende unterstützende Daten vorlegt.

Im Verlaufe des Verfahrens für eine größere Änderung vom Typ II besteht immer die Option, nachträglich Unterlagen einzureichen, die bei der Antragstellung nicht vorgelegt wurden, aber von der zuständigen Behörde als notwendig erachtet werden, um die Änderungsanzeige qualifiziert zu bewerten. Bei unvollständigen Daten ist die zuständige Behörde also nicht gezwungen, eine größere Änderung vom Typ II sofort und ohne Rücksprache mit dem Antragsteller abzulehnen. Über diesen Weg können auch bereits vorgelegte Dokumente auf Verlangen der Behörde noch einmal überarbeitet oder ergänzt werden. Im Sinne einer zügigen Bearbeitung sollte der Antragsteller jedoch bereits mit Einreichung der Änderungsanzeige möglichst vollständige Unterlagen zur Verfügung stellen.

Bei geringfügigen Änderungen des Typ IB ist im Rahmen der Verfahrensführung kein Pausieren (Clock Stop) für eine Nachlieferung oder Korrektur der eingereichten Unterlagen vorgesehen. Hier hat der Antragsteller großes Interesse daran, die Unterlagen sofort vollständig einzureichen, damit seine Änderungsanzeige positiv beschieden werden kann.

Die Unterlagen sollten möglichst vollständig sein. Es ist aber nicht sinnvoll, Unterlagen einzureichen, die für die Bewertung der angezeigten Änderung nicht benötigt werden. Zum einen verursacht es unnötige Kosten, zum anderen erschwert es die Arbeit der zuständigen Behörde und trägt nicht zur Verfahrensbeschleunigung bei. Folglich liegt es in der Verantwortung des Antragstellers, genau die richtigen Unterlagen – nicht mehr, und nicht weniger – im Rahmen seiner Änderungsanzeige einzureichen.

Bei der richtigen Auswahl der ergänzenden Dokumentation können die spezifischen Leitlinien der EMA sehr hilfreich sein, die es schon für viele Fragestellungen gibt. Im Zweifelsfall kann der Antragsteller die zuständige Behörde um einen wissenschaftlichen Rat ersuchen. Darüber hinaus eröffnet die Kategorisierungs-Leitlinie [117] der Variations-Verordnung (EG) 1234/2008 [115] mit dem Änderungstatbestand B.II.g.2 die Möglichkeit eines „Post Approval Change Management

Protocols“. Damit wird dem Zulassungsinhaber ein Instrument in die Hand gegeben, bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Vorfeld einer Änderungsanzeige sowohl seine Änderungsstrategie als auch den Umfang der durchzuführenden Studien und der einzureichenden unterstützenden Dokumentation mit der zuständigen Behörde abzustimmen. Diese Abstimmung erfolgt über das Verfahren für größere Änderungen vom Typ II. Im Ergebnis kann die eigentliche Änderung basierend auf den Daten der im Vorfeld abgestimmten Studien über ein Verfahren für geringfügige Änderungen IA_{IN} oder IB beschieden werden [125].

Welche spezifischen Leitlinien der EMA bei Änderungsanzeigen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten anwendbar sind, ist abhängig vom gewünschten Wirkort. Für Inhalationsprodukte mit erwünschter systemischer Wirkung gibt es keine spezifischen Leitlinien über die Art und den Umfang der unterstützenden Dokumentation bei einer größeren Änderung vom Typ II an der Applikationseinheit. Folglich liegt es im Ermessen und in der Erfahrung des Antragstellers, welche zusätzlichen Daten er der zuständigen Behörde vorlegt. Hilfsweise können jene Leitlinien zu Rate gezogen werden, die auch für die Erstellung der Basisdokumentation gelten (siehe Kapitel 4). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Änderungsanzeigen immer Arzneimittel betreffen, deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bereits hinreichend belegt wurden. Folglich können hier nicht immer die gleichen Maßstäbe angesetzt werden wie für Neuzulassungsanträge.

Für lokal wirkende Inhalationsprodukte, bei denen eine systemische Wirkung als unerwünscht angesehen wird, ist die „Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents“ (CPMP/EWP/239/95 final) [14] aus dem Jahr 1995 zu berücksichtigen. Sie gilt nicht speziell für Inhalationsprodukte, sondern für alle lokal angewendeten lokal wirkenden Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen und beschreibt die allgemeinen Anforderungen zum Umfang der klinischen Dokumentation sowohl für Neuzulassungen als auch für Änderungsanzeigen. Aussagen zur chemisch-pharmazeutischen Dokumentation werden nur in soweit getroffen, als dass sie zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz von Bedeutung sein können.

Die Sicherstellung der therapeutischen Äquivalenz mit dem ursprünglichen Arzneimittel ist eine der Kernaussagen der Leitlinie (CPMP/EWP/239/95) [14] in Bezug auf größere Änderungen vom Typ II:

„Also in case of a type II variation, therapeutic equivalence with the original product has to be ensured. Choice of studies and omission of data have to be justified in expert reports.“ [14]

Die Leitlinie (CPMP/EWP/239/95) [14] verlangt dafür, möglichst Studien zur Pharmakodynamik oder lokalen Verfügbarkeit durchzuführen (siehe Abb. 6-1). *In vitro* Studien oder eine argumentative Beurteilung bei geringfügigen Unterschieden sind ebenfalls erlaubt. Ansonsten sind „klinische Prüfungen“ erforderlich. Die Unbedenklichkeitsaspekte sind ebenfalls angemessen zu beleuchten.

Im Rahmen der zusammenfassenden Auflistung dieser Forderungen (siehe Abb. 6-1) stellt die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] jedwede größere Änderung vom Typ II (Gliederungsnummer III c) bezüglich der klinischen Dokumentation auf die gleiche Ebene wie einen Neuzulassungsantrag für eine neue Wirkstärke bei gleich bleibendem Dosierschema (Gliederungsnummer II c).

<p>II abridged/ hybrid application</p> <p>c. different strength, but usual dosing schedule</p>	<p>if possible pharmacodynamic studies or local availability studies; possibly in vitro studies (e.g. eye drops) or argumentation in case of minor differences. Otherwise clinical studies. Any safety issue has to be addressed appropriately.</p>
<p>III type II variations</p> <p>c. change in application with regard to application device(e.g. inhalation chamber)</p>	<p>see II c</p>

Abb. 6-1: Forderungen zur klinischen Dokumentation gemäß CPMP/EWP/239/95 [14] - Auszug

Mit der Formulierung „klinische Prüfungen“ sind vermutlich vergleichende Wirksamkeitsstudien gemeint (siehe Kapitel 6.3), da Studien zur Pharmakodynamik oder lokalen Verfügbarkeit als Surrogate genutzt werden dürfen. Eine Begriffsbestimmung enthält die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] nicht.

Die Intention der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] besteht in der Überprüfung, ob eine beabsichtigte Änderung Auswirkungen auf das therapeutische Profil des betroffenen Arzneimittels hat (siehe Zitat Seite 94). Dabei spielt die Art der Änderung keine Rolle. Lediglich die Einstufung

als größere Änderung vom Typ II ist von Bedeutung. Die Kriterien für diese Einstufung haben sich in den letzten Jahren mit der Weiterentwicklung des europäischen Variations-Systems grundlegend gewandelt. Die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] ist jedoch seit ihrer Verabschiedung, das heißt seit mehr als 15 Jahren, in unveränderter Fassung gültig. Daher scheint die Frage berechtigt, in wieweit ihre Forderungen bei größeren Änderungen vom Typ II den heutigen Gegebenheiten gerecht werden. Zur Klärung wird die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] nachfolgend in ihrem historischen Kontext betrachtet.

6.2 Historischer Kontext der Leitlinie CPMP/EWP/239/95

Die Geburtsstunde der Idee für eine Leitlinie über lokale Arzneimittel fällt in die Phase der Neuentwicklung von FCKW-freien pMDIs (siehe Abb. 6-2). Im Vergleich zu heute war die regulatorische Landschaft bezüglich der Anforderungen an Inhalationsprodukte noch sehr karg und umfasste lediglich eine Monographie des Europäischen Arzneibuches [26]. Diese wiederum beschränkte sich auf Definitionen zu den damals bekannten Inhalationszubereitungen sowie einige wenige Angaben zu deren Herstellung, Lagerung und Kennzeichnung. Als relevante Prüfparameter wurden der pH-Wert für flüssige Zubereitungen und die Gleichförmigkeit des Gehaltes bzw. der Masse für Inhalationskapseln spezifiziert. Die heute so bedeutenden charakteristischen Parameter des erzeugten Aerosols, wie beispielsweise Partikelgrößenverteilung und abgegebene Dosis, fehlten gänzlich.

Erst nach Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] im November 1995 wurden die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs schrittweise, beispielsweise durch die Aufnahme der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung [30, 31], ausgebaut. Hinzu kamen detaillierte EMA-Leitlinien zu bestimmten Inhalationsprodukten und zur Bioverfügbarkeit/ Bioäquivalenz [18, 20, 66, 73, 74].

1992 – 1995	Erstellung
1995	Variations-Verordnungen 541/95 [96] und 542/95 [97]
1996	Inkrafttreten
1996	Patentierung von FCKW-freien pMDIs mit HFA 134a und 227 [49, 50]
1996	neu im Ph. Eur.: Partikelgrößenverteilung
1998	NfG on Dry Powder Inhalers [74]
1998	Definition der wesentlichen Gleichheit im EuGH Urteil C-368/96 [122]
2001	NfG on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence [66]
2001	NfG on the Requirements for Pharmaceutical Documentation for pMDIs [73]
2001	ICH-GCP-Richtlinie
2003	Variations-Verordnungen 1084/2003 [17] und 1085/2003 [16]
2004	Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for OIPs [18]
2005	Aufnahme in Liste der zu überarbeitenden Leitlinien des CPMP
2006	Streichung aus dem Arbeitsplan des CPMP
2006	Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products [20]
2009	referenziert in OIP-Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev.1 [106]
2010	Variations-Verordnung 1234/2008
2010	referenziert in Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118]

Abb. 6-2: Geschichte der NfG on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents [14]

Wie die Abb. 6-2 zeigt, gab es auch bezüglich der Änderungstatbestände vom Typ II zum Zeitpunkt der Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] einen regulatorischen Rahmen, der sich grundlegend vom heutigen unterscheidet. 1996 galten die Variations-Verordnungen (EG) Nr. 541/95 [96] und 542/95 [97], die 2003 durch die inzwischen auch abgelösten Verordnungen 1084/2003 [17] und 1085/2003 [16] ersetzt wurden. Heute gilt mit der Verordnung 1234/2008 [115] eine umfassend modernisierte Fassung. Dementsprechend gab es zum Zeitpunkt der Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] andere Voraussetzungen, unter denen eine Änderung als Typ II eingestuft wurde, als heute.

1996 wurden alle Änderungen als größere Änderungen vom Typ II eingestuft, die nicht in der Liste

der geringfügigen Änderungen vom Typ I benannt waren und nicht die Voraussetzungen für einen Erweiterungsantrag erfüllten. Eine abschließende Aufzählung der Typ II Änderungstatbestände gab es nicht. Diese Vorgehensweise wurde bis zum 31.12.2009 beibehalten (siehe Kapitel 5.4).

Seit dem 1. Januar 2010 steht mit der Variations-Verordnung 1234/2008 [115] und ihrer Kategorisierungs-Leitlinie [117] eine Aufzählung der Typ II Änderungstatbestände zur Verfügung. Die Auswirkungen auf Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten werden im Kapitel 5.5 zusammengefasst. Teil dieser Auflistung sind auch rein administrative Änderungen, wie beispielsweise die Meldung eines „Post approval Change Management Protocols“, oder rein qualitative Änderungen, wie beispielsweise Änderungen, die geänderte Lagerungsbedingungen oder eine Verkürzung der Laufzeit zur Folge haben.

Derartige Änderungen ziehen nicht zwangsläufig eine Änderung des therapeutischen Profils nach sich. Durch die Anmeldung eines strategischen Plans für eine zukünftige Änderung ändert sich das betroffene Arzneimittel nicht im Geringsten. Hier rechtfertigt einzig und allein der hohe administrative Aufwand bei der Bewertung die Einstufung als größere Änderung vom Typ II. Im Gegenzug ermöglicht das „Post Approval Change Management Protocol“ die darauf basierende Bearbeitung der vereinbarten größeren Änderungen über ein Verfahren für geringfügigen Änderungen. In diesem Zusammenhang können auf Grund der Art der Änderung Studien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz erforderlich sein, obwohl es sich rein formal nicht mehr um eine größere Änderung vom Typ II handelt.

Bei geänderten Lagerbedingungen sind die umfangreichen Auswirkungen auf die pharmazeutische Qualität der Grund für die Einstufung.

Vor diesem regulatorischen Hintergrund erscheint die globale Forderung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] nach klinischen Studien bei größeren Änderungen vom Typ II als nicht mehr zeitgemäß, und es stellt sich die Frage nach der wissenschaftlichen Relevanz der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14]. Diese wird nachfolgend näher betrachtet.

6.3 Aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis

Die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] zählt zu den empfohlenen Leitlinien der EMA (siehe Kapitel 5.1). Daher ist sie grundsätzlich als aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bei der Zulassung von Arzneimitteln zu berücksichtigen. Sie wurde jedoch seit ihrer ersten Erstellung nicht mehr überarbeitet. Das bedeutet, dass weder die umfangreichen Neuerungen auf dem Gebiet der pharmazeutischen Charakterisierung von Inhalationsprodukten noch das geänderte Rechtssystem

Eingang in eine aktualisierte Fassung fanden (siehe Kapitel 6.2). Darüber hinaus bestand keine Möglichkeit, die bei der Anwendung dieser Leitlinie gesammelten Erfahrungen zu berücksichtigen. Beispielsweise konnte die verwirrende Verwendung des Begriffes „clinical study“ nicht korrigiert werden. Es entsteht der Eindruck, die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] vertritt die Auffassung, dass Studien zur Pharmakodynamik und lokalen Verfügbarkeit keine klinischen Studien sind. Anders lässt sich die in der zusammenfassenden Tabelle (Auszug siehe Abb. 6-1) verwendete Formulierung *„if possible pharmacodynamic studies or local availability studies ... Otherwise clinical studies.“* nicht erklären. Diese Verwendung des Begriffes „klinische Prüfung“ widerspricht nicht nur der aktuellen ICH-GCP-Richtlinie 2001/20/EG [98], die 5 Jahre nach Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] in Kraft getreten ist, sondern bereits der im Teil 4 der Richtlinie 91/507/EWG aus dem Jahr 1991 gegebenen Begriffsdefinition, die besagt:

“Eine klinische Prüfung ist eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden, um die Wirkungen und/oder unerwünschten Reaktionen eines Prüfpräparates festzustellen oder zu bestätigen sowie Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Exkretion eines Wirkstoffs zu untersuchen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sichern.“ [124]

Gemäß der obigen Definition waren bereits zum Zeitpunkt der Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] Studien zur Pharmakodynamik und Bioverfügbarkeit als klinischen Studien zu betrachten.

Im Jahr 2005 setzte das CHMP die damals 10 Jahre alte Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] auf die Liste der zu überarbeitenden Leitlinien [93]. Das legt die Vermutung nahe, dass man eine Überarbeitung für dringend notwendig erachtet hatte. Dennoch tauchte die Leitlinie im nächsten Arbeitsplan [94] nicht mehr auf. Auch ein Entwurf für eine überarbeitete Fassung wurde bis heute nicht publiziert [95]. Stattdessen wird die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] in der 2010 verabschiedeten neuen Bioäquivalenz-Leitlinie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1) [118] so zitiert, als wäre sie noch zeitgemäß.

In Folge ihres Alters und der Tatsache, dass sie seit ihrer Verabschiedung nicht überarbeitet wurde, ist die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] als Referenz für den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis heutzutage eher von zweifelhafter Bedeutung. In dem Fall, dass die Leitlinie als Basis für eine regulatorische Forderung zitiert wird, ist der regulatorische Hintergrund zum Zeitpunkt ihrer Erstellung unbedingt zu beachten.

Auf Grund ihres festen Platzes in der aktuellen Rechtslage kann die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] nicht einfach ignoriert werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die in ihr gegebene Option des Verzichts auf klinische Studien bei geringfügigen Unterschieden und ausreichender Begründung durch ein Experten-Gutachten umfassend zu nutzen (siehe Kapitel 6.4).

Vor diesem Hintergrund wird nachfolgend diskutiert, in wieweit *in vitro* Daten als Alternativen zu klinischen Studien geeignet sind, um die therapeutische Äquivalenz von Inhalationsprodukten zu belegen und welche ergänzenden Unterlagen heutzutage der Zulassungsbehörde bei einer größeren Änderung vom Typ II an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten vorgelegt werden können.

6.4 Therapeutische Äquivalenz bei Änderungen an der Applikationseinheit

In der zusammenfassenden Tabelle der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] (siehe Abb. 6-1) wird dem Zulassungsinhaber die Möglichkeit eröffnet, bei geringfügigen Unterschieden zwischen Vergleichspräparat und Original *in vitro* Studien anstelle von klinischen Studien vorzulegen oder sogar komplett auf die Vorlage von Studiendaten zu verzichten, auch wenn die Leitlinie dabei zunächst in erster Linie Augentropfen adressiert:

*„possibly in vitro studies (e.g. eye drops) or argumentation in case of **minor differences**“* [14]

Diese Option enthält den Ansatz für eine zeitgemäße Evaluierung der potentiellen Auswirkungen einer größeren Änderung auf das therapeutische Profil. Ist auf Grund der Natur des Änderungstatbestandes ein Einfluss auf das therapeutische Profil ausgeschlossen, wie beispielsweise bei einer Änderungsanzeige zur Einführung eines „Post Approval Change Management Protocols“ für zukünftige Änderungen an der Applikationseinheit, brauchen mit diesem Antrag keinerlei Studien vorgelegt zu werden, da es sich um einen rein administrativen Akt handelt. Dennoch können im Rahmen des mit der zuständigen Behörde abgestimmten finalen „Post Approval Change Management Protocols“ Studien erforderlich sein, deren Ergebnisse im Rahmen der späteren Änderungsanzeige vorgelegt werden.

Bei größeren Änderungen an der Applikationseinheit ist im ersten Schritt immer ein geeigneter Vergleich der beiden Varianten des Inhalationsproduktes in der bisherigen und der geänderten Form erforderlich, der eine Evaluierung ermöglicht, ob sich durch diese Änderung lediglich die Qualität verändert oder ob auch das therapeutische Profil beeinflusst wird. Dafür sind die

nachfolgenden Vorüberlegungen hilfreich:

Die therapeutische Charakteristik eines Arzneimittels wird bestimmt durch sein Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil. Folglich ist die Äquivalenz dieser beiden Profile zu bewerten, wenn die therapeutische Äquivalenz zweier Inhalationsprodukte untersucht werden soll. Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofile von Inhalationsprodukten werden bestimmt durch patientenspezifische Parameter und durch die Produktperformance (siehe Kapitel 1.3):

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Patientenparameter, Produktperformance})$$

Die Produktperformance ist abhängig von den charakteristischen Eigenschaften der Zubereitung (Galenik) und der Applikationseinheit (siehe Kapitel 1.3). Bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit bleibt die Zusammensetzung der Zubereitung unverändert und somit auch ihre charakteristischen Eigenschaften. Folglich kann der Einfluss der Galenik vernachlässigt werden. Es bleibt der Einfluss der Applikationseinheit:

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Patientenparameter, Applikationseinheit})$$

Der Einfluss der Applikationseinheit auf das therapeutische Profil äußert sich in einer geänderten chemisch-physikalischen Charakteristik des erzeugten Aerosols und einem geänderten Verunreinigungsprofil (siehe Kapitel 1.3):

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Patientenparameter, Aerosol-Charakteristik, Verunreinigungsprofil})$$

Während der Entwicklungsphase eines Inhalationsproduktes ist die Ermittlung und Berücksichtigung von Patientendaten für die Bestimmung des Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofils unerlässlich. Bei Erteilung einer Zulassung wird zudem vorausgesetzt, dass die Patienten im Rahmen der zugelassenen Anwendung ausreichend geschult werden, um die korrekte Handhabung zu gewährleisten.

Änderungen an der Applikationseinheit haben naturgemäß keine Auswirkungen auf

6. Diskussion der Notwendigkeit klinischer Studien

patientenspezifische Parameter wie beispielsweise die Lungenfunktion oder die Morphologie der Atemwege. Vor diesem Hintergrund liegt es im Interesse einer objektiven Bewertung, wenn der Einfluss der patientenspezifischen Parameter für die Abschätzung der therapeutischen Äquivalenz bei derartigen Änderungen minimiert wird.

Es ist jedoch möglich, dass sich bei einer Modifikation an der Applikationseinheit die Bedienbarkeit grundlegend ändert. In diesem Fall beeinflusst der Patient durch seine korrekte oder inkorrekte Inhalation maßgeblich das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil des Inhalationsproduktes. Somit ist es in diesem Fall erforderlich, den Patienten in den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz einzubeziehen:

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Bedienbarkeit, Aerosol-Charakteristik, Verunreinigungsprofil})$$

Hat die Änderung an der Applikationseinheit hingegen keine Auswirkungen auf die Bedienbarkeit des Inhalationsproduktes, ist die therapeutische Äquivalenz lediglich abhängig von der Aerosolcharakteristik und dem Verunreinigungsprofil.

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Aerosol-Charakteristik, Verunreinigungsprofil})$$

Ausgehend von der obigen Herleitung sollte es für eine erste Abschätzung der therapeutischen Äquivalenz bei gleichbleibender Bedienbarkeit ausreichen, die chemisch-physikalischen Parameter des Inhalationsproduktes und des erzeugten Aerosols zu prüfen. Dafür sind die vergleichenden *in vitro* Studien, die ohnehin für die Aktualisierung des pharmazeutischen Dossiers (siehe Kapitel 4.2) durchgeführt werden müssen, bestens geeignet. Zu den relevanten Parametern zählen:

- Partikelgrößencharakteristik
- Charakteristik der abgegebenen Dosis
- Aerosol-Kinetik (einschließlich zu inhalierendes Volumen)
- Verunreinigungsprofil der Wirkstoffzubereitung
- Stabilität und Robustheit
- Luftwiderstand (nur bei passiven Inhalationsprodukten)
- Zeitverlauf der Wirkstoffabgabe

Die Partikelgrößenverteilung, die abgegebene Dosis und der Gehalt an charakteristischen Verunreinigungen sind Bestandteil der Freigabespezifikation von Inhalationsprodukten mit Applikationseinheit (siehe Kapitel 4.4). Daher ist die Beibehaltung der Spezifikation ein wesentliches Kriterium. Für weiterführende Informationen können die ergänzenden Prüfungen der pharmazeutischen Entwicklung, deren Ergebnisse für das ursprüngliche Inhalationsprodukt bereits vorliegen, für das geänderte Inhalationsprodukt wiederholt werden (siehe Kapitel 4.2). Dazu gehören die Aerosol-Kinetik, die Charakteristik der abgegebenen Dosis, der Luftwiderstand, der Zeitverlauf der Wirkstoffabgabe, Stabilität und Robustheit sowie erweiterte Reinheitsprüfungen.

Kann mit den vergleichenden *in vitro* Studien eine Äquivalenz nachgewiesen werden, gibt es keinen Anlass, eine Veränderung des therapeutischen Profils anzunehmen. Daher sind keine klinischen Prüfungen erforderlich. Liefern die vergleichenden *in vitro* Studien keine befriedigenden Ergebnisse oder ändert sich die Bedienbarkeit, können im nächsten Schritt vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt werden.

Bioäquivalenzstudien basieren auf einer vergleichenden quantitativen Auswertung der am Wirkort verfügbaren Wirkstoffmenge. Sie erfordern in jedem Fall eine validierte Messmethode zur Wirkstoffquantifizierung. Sind die am Wirkort verfügbaren Wirkstoffmengen vergleichbar, kann eine therapeutische Äquivalenz angenommen werden.

Kann die therapeutische Äquivalenz auch auf diesem Weg nicht belegt werden, sind vergleichende klinische Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unumgänglich. Sind die dabei zu beobachtenden erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergleichbar, sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten oder *in vitro* Parameter von geringerer Bedeutung.

Diese Vorgehensweise kann für größeren Änderungen vom Typ II an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten in einem Stufenplan (siehe Abb. 6-3) zusammengefasst werden.

Schritt 1: Vergleichende in vitro Studien

Der Nachweis von *in-vitro*-Äquivalenz ist ausreichend zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz wenn die Änderung an der Applikationseinheit die einzige vorgenommene Änderung ist und somit alle anderen Einflussparameter ausgeschlossen werden können und wenn sich die Bedienbarkeit nicht ändert.

Schritt 2: Bioäquivalenzstudien

Bioäquivalenzstudien werden zusätzlich durchgeführt, wenn die Voraussetzungen für eine *in vitro* Äquivalenz nicht gegeben sind, die *in vitro* Studien kein befriedigendes Ergebnis liefern oder sich die Bedienbarkeit ändert.

Schritt 3: Vergleichende Wirksamkeitsstudien

Vergleichende Wirksamkeitsstudien werden durchgeführt, wenn auch die Bioäquivalenzstudien kein befriedigendes Ergebnis liefern.

Abb. 6-3: Stufenplan zur Evaluierung der therapeutischen Äquivalenz

Eine derartige Vorgehensweise wird bereits bei der Bezug nehmenden Neuzulassung von Inhalationsprodukten mit bekannten Wirkstoffen akzeptiert. Detaillierte Ausführungen dazu enthält die “Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents” CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106]. Sie ersetzt die „Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)“ CPMP/EWP/14151/00 [18] aus dem Jahr 2004.

Während die ursprüngliche Fassung der Leitlinie CPMP/EWP/14151/00 [18] alle Inhalationsprodukte mit Applikationseinheit (ohne Beschränkung auf bestimmte Indikationen) umfasst, beschränkt sich die revidierte Fassung CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] durch direkte Bezugnahme auf die beiden Leitlinien zur klinischen Prüfung bei Asthma (CPMP/EWP/2922/01) [126] und COPD (CPMP/EWP/562/98) [127] ausschließlich auf diese beiden Indikationsfelder. Das heißt, alle anderen Indikationen fallen nunmehr aus dem geregelten Bereich heraus. Zudem gilt die Leitlinie ausschließlich für Neuzulassungen und nicht für Änderungsanzeigen. Die Vorgaben der Leitlinie können jedoch hilfsweise bei der Planung eines Programms zum Nachweis der

therapeutischen Äquivalenz genutzt werden.

Sowohl die bisherige als auch die revidierte Fassung erlauben unter bestimmten Voraussetzungen den Nachweis einer *in vitro* Äquivalenz anstelle von klinischen Studien. Die Tabelle 6-1 enthält eine Gegenüberstellung der für Änderungen an der Applikationseinheit relevanten Voraussetzungen in der bisherigen und der revidierten Fassung. Darüber hinaus gibt es noch weitere Parameter, die unverändert sein müssen, damit ein *in vitro* Vergleich durchgeführt werden kann. Diese Voraussetzungen sind bei Änderungen, die ausschließlich die Applikationseinheit betreffen, von vornherein gegeben.

CPMP/EWP/4151/00	CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1
Gleiche Darreichungsform	Identische Darreichungsform
Gleiche abgegebene Dosis	Gleiche („ <i>similar</i> “) abgegebene Dosis (innerhalb +/- 15 % der deklarierten Dosis)
Applikationseinheit identisch in allen Teilen, die die Performance beeinflussen	Gleiches („ <i>similar</i> “) inhaliertes Volumen erforderlich, um genügend Wirkstoff zu erhalten Gleiche („ <i>similar</i> “) Bedienungsanleitung für Applikationseinheit Gleicher („ <i>same</i> “) Luftwiderstand der Applikationseinheit (innerhalb +/- 15 %) Gleiche („ <i>similar</i> “) angestrebte abgegebene Dosis (innerhalb +/- 15 %)

Tabelle 6-1: Voraussetzungen für die Akzeptanz eines *in vitro* Vergleichs für den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten [18, 106]

Für einen Neuzulassungsantrag ist gemäß CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] ein „stage by stage“ *in vitro* Vergleich der Partikelgrößenprofile mittels Impaktor ausreichend für den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz, wenn das Referenzarzneimittel die gleiche Darreichungsform hat und das inhalierte Volumen, der Luftwiderstand der Applikationseinheit sowie die abgegebene Dosis

beider Arzneimittel um nicht mehr als 15 % voneinander abweichen. Im Vorfeld ist die maximal zulässige Abweichung der Partikelgrößenprofile (beispielsweise +/-15 %) festzulegen und zu begründen. Das 90 % Konfidenzintervall ist zu berechnen und zur Entscheidung über die Vergleichbarkeit heranzuziehen.

Bei Änderungsanzeigen bleibt die Darreichungsform immer gleich, weil ansonsten die Voraussetzungen für einen Zulassungserweiterungsantrag gegeben sind (siehe Kapitel 5.2). Folglich sind als relevante Parameter die abgegebene Dosis, das zu inhalierende Volumen, die Bedienbarkeit, der Luftwiderstand und die Partikelverteilung zu prüfen.

In der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 [106] werden die Worte „similar“ und „same“ verwendet und mathematisch mit einer Abweichung von nicht mehr als 15 % definiert. Die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] spricht von „minor differences“ ohne nähere Erläuterungen. Wenn bei Neuzulassungen Abweichungen von nicht mehr als 15 % als zulässig angesehen werden, um die Gleichheit zweier voneinander unabhängiger Inhalationsprodukte zu bestätigen, sollten diese Kriterien auch ausreichen, um die Geringfügigkeit der Unterschiede in Folge von Änderungen an der Applikationseinheit an einem ansonsten unveränderten Inhalationsprodukt zu beurteilen.

Folglich kann eine therapeutische Äquivalenz bei größeren Änderungen vom Typ II angenommen werden, wenn vergleichende *in vitro* Studien zu folgenden Ergebnissen kommen:

- Die zu inhalierenden Volumina beider Varianten weichen um nicht mehr als 15 % voneinander ab.
- Die Luftwiderstände beider Applikationseinheiten weichen um nicht mehr als 15 % voneinander ab.
- Die abgegebenen Dosen weichen um nicht mehr als 15 % voneinander ab.
- Die Partikelgrößen der einzeln ausgewerteten Stufen weichen mit einem Konfidenzintervall von 90 % um nicht mehr als 15 % voneinander ab.

Geben die pharmazeutischen Parameter Hinweise auf Veränderungen des therapeutischen Profils, sind klinische Studien in Betracht zu ziehen. Auch, wenn sich die Bedienbarkeit signifikant ändert, ist ein *in vitro* Vergleich allein nicht mehr ausreichend zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz. Folgt man den Vorschlägen der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 [106] kommen im zweiten Schritt Bioverfügbarkeitsstudien in Frage. Erst, wenn auch diese nicht die therapeutische Äquivalenz belegen können, müssen vergleichende Studien zur Wirksamkeit in Betracht gezogen

werden.

Eine Möglichkeit, Bioverfügbarkeitsstudien grundsätzlich durch *in vitro* Studien zu ersetzen, auch dann, wenn sie im zweiten Schritt des Stufenplans (siehe Abb. 6-3) erforderlich werden, besteht in der Ermittlung der *in vivo/ in vitro* Korrelation. Ein Beispiel dafür gibt die Arbeit von de Matas et al. 2007 [121]. In einer aufwendigen Studie wurde mit Hilfe einer „Artificial Neural Network“ - Software (ANN) die *in vivo/ in vitro* Korrelation für Salbutamol in DPIs bestimmt. Basis für die Programmierung waren neben umfangreichen Daten zu den eingeschlossenen Studienteilnehmern lediglich das Partikelgrößenprofil und die sich daraus errechnende Feinpartikeldosis als Kenngrößen für die erzeugten Aerosole. Im Ergebnis wurde für die renale Ausscheidung ein quadratischer Korrelationskoeffizient von 0,83 und für die Lungenfunktion ein quadratischer Korrelationskoeffizient von 0,84 errechnet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es mittels ANN - Software möglich ist, eine *in vitro/ in vivo* Korrelation für Salbutamol-haltige DPIs zu beschreiben.

Wurde also bereits im Rahmen von früheren Studien eine *in vivo/ in vitro* Korrelation nachgewiesen, kann darüber bei späteren Änderungen am Inhalationsprodukt eine eventuell erforderliche Bioverfügbarkeitsstudie ersetzt werden.

Studien zur Prüfung der Bioverfügbarkeit von Inhalationsprodukten stellen immer eine besondere Herausforderung dar, da die Wirkstoffspiegel in der systemischen Zirkulation nicht immer als Messgröße geeignet sind (siehe auch Kapitel 4.7.2). Das nachfolgende Kapitel befasst sich daher mit der Bedeutung von Bioverfügbarkeitsstudien für die Prüfung der Auswirkungen einer Änderung an der Applikationseinheit.

7 Bedeutung von Bioäquivalenzstudien

7.1 Vorbetrachtungen

Inhalationsprodukte lassen sich grob einteilen in Produkte mit erwünschter systemischer Verfügbarkeit und Produkte mit lokaler Verfügbarkeit, bei denen die systemische Verfügbarkeit unerwünscht ist. Für beide Gruppen gelten unterschiedliche Voraussetzungen bezüglich der Durchführung von Bioverfügbarkeitsstudien (siehe auch Kapitel 4.7). Die Bioäquivalenz von Inhalationsprodukten mit erwünschter systemischer Verfügbarkeit kann auf herkömmlich Art und Weise über die Bestimmung der Wirkstoffspiegel in der systemischen Zirkulation evaluiert werden. Für Inhalationsprodukte mit überwiegend lokaler Verfügbarkeit kommen Human-Pharmakokinetik-Studien oder bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Pharmakokinetik-Studien basieren auf einer indirekten Messung der Wirkstoffdeposition über die Plasma- oder Urinspiegel und sind damit den Bioverfügbarkeitsstudien an systemisch wirksamen Inhalationsprodukten sehr ähnlich. Der Vorteil der Messung des unerwünschten systemisch verfügbaren Wirkstoffanteils besteht darin, dass im Rahmen der Datenerhebung auch die Unbedenklichkeitsaspekte erfasst werden können. Die indirekte Messung erlaubt jedoch keine Bestimmung des tatsächlichen Depositionsortes und der Verteilung des Wirkstoffes in den Atemwegen. Pharmakokinetik-Studien können nicht durchgeführt werden, wenn die Wirkstoffspiegel zu niedrig für eine valide Messung sind. [106]

Bildgebende Verfahren arbeiten mit radioaktiv markierten Wirkstoffen. Der Vorteil dieser Studien besteht in der direkten quantitativen Erfassung der Deposition in den einzelnen pulmonalen Regionen und der Unabhängigkeit von messbaren Blut- oder Urinspiegeln. Der Nachteil besteht in der Strahlenbelastung des Patienten und der Veränderung des Wirkstoffes durch die radioaktive Markierung. [106]

Für die bildgebenden Verfahren ist nicht zwingend eine Inhalation durch einen Patienten oder Probanden erforderlich. Alternativ können Atemwegsmodelle verwendet werden. Auch für systemisch wirksame Inhalationsprodukte können bildgebende Verfahren Informationen über den Depositionsort und die Verteilung in den Atemwegen liefern und damit eine wertvolle Ergänzung zu den Human-Pharmakokinetik-Studien darstellen.

Mit Ausnahme der Studien an Atemwegsmodellen haben die Verfahren der Bioverfügbarkeitsstudien mit Inhalationsprodukten eine Gemeinsamkeit: Sie sind abhängig von einem inhalierenden Individuum. Die Art und Weise der Inhalation durch die Studienteilnehmer, die individuell sehr unterschiedlich sein kann, ist ein nicht zu unterschätzender Variabilitätsfaktor. Dieses Phänomen

wird von Brand et al. [110] in einer Arbeit zur kontrollierten Inhalation von α_1 -Antitrypsin mittels Verneblern eingehend untersucht. Nach Aussage der Autoren ist die Heterogenität der Atemmanöver während der Inhalation die entscheidende Ursache für eine hohe inter-individuelle Variabilität der Medikamenten-Deposition in der Lunge. So schwankt die von ihnen gemessene Totaldeposition bei unkontrollierter Inhalation zwischen 20 % und fast 95 %. Die Autoren lösen dieses Problem, indem sie mit Hilfe des Akita[®]-Veneblersystems das Inhalationsmanöver der Patienten derart kontrollieren, dass die inter-individuelle Variabilität minimiert werden kann. Auf diese Weise ist es ihnen möglich, optimale Inhalationsparameter für eine maximale Deposition am gewünschten Wirkort zu ermitteln und darauf basierend das Inhalationsmanöver für jeden Patienten anzupassen.

Angeregt durch die Arbeit von Brand et al. [110] werden nachfolgend publizierte Bioverfügbarkeitsstudien bezüglich ihrer inter-individuellen Variabilität statistisch betrachtet, um die Aussagekraft derartiger Studien in Bezug auf technische Änderungen an der Applikationseinheit zu bewerten. Bei mehrarmigen Studien werden die einzelnen Studienarme individuell ausgewertet. Die in den Publikationen betrachteten Bioäquivalenz-Beziehungen sind für die Beurteilung der Variabilität ohne Relevanz und werden bei der nachfolgenden statistischen Betrachtung vernachlässigt.

7.2 **Material und Methoden**

Zur Beurteilung der Variabilität von Bioverfügbarkeitsstudien an Inhalationsprodukten erfolgte zunächst eine Recherche der in der Fachpresse publizierten Studien. Die veröffentlichten Studien zu Bioverfügbarkeit wurden in Vorbereitung für eine statistische Auswertung in zwei Grundtabellen zusammengestellt (siehe Kapitel 7.3). Die erste Grundtabelle enthält Depositionsstudien mit bildgebenden Verfahren. Für diese Art Studien ist es ohne Bedeutung, ob der Wirkstoff systemisch resorbiert wird oder nicht. Die Bioverfügbarkeit wird allein anhand der Deposition in den Atemwegen charakterisiert. Die zweite Grundtabelle fasst Studien zusammen, in denen Plasmaspiegel gemessen wurden. Für diese Studien eignen sich nur Inhalationsprodukte, in denen der Wirkstoff messbar in die systemische Zirkulation übertritt. In diesem Fall spielt es jedoch keine Rolle, ob die systemische Wirkung erwünscht oder unerwünscht ist. Die systemisch zirkulierende Wirkstoffmenge muss lediglich geeignet sein, die Bioverfügbarkeit reproduzierbar zu charakterisieren.

Die veröffentlichten Berichte über klinische Studien enthalten in der Regel nicht die tatsächlich gemessenen Einzelwerte. Stattdessen werden statistische Kenngrößen angegeben. Für die

nachfolgende statistische Auswertung der Variabilität wurden ausschließlich Publikationen berücksichtigt, die Angaben zu Standardabweichungen (SD), Variationskoeffizienten (CV) oder Standardfehlern der Stichprobenmittelwerte (SEM) enthalten. Alle drei Kenngrößen sind ein Maß für die Streuung der Einzelwerte X bzw. für die Güte des arithmetischen Mittelwertes M aus der Anzahl n der Einzelmesswerte. Damit stellen sie ein Maß für die inter-individuelle Variabilität der Studienergebnisse dar.

Mittelwert M

$$M = \frac{\sum X}{n}$$

Standardabweichung SD

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X - M)^2}{n - 1}}$$

Standardfehler des Mittelwertes SEM

$$SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Variationskoeffizient CV

$$CV = \frac{SD}{M}$$

Mit Hilfe der oben genannten Formeln wurden zunächst die angegebenen Standardfehler (SEM) bei bekannter Anzahl (n) der Studienteilnehmer und die Variationskoeffizienten (CV) auf Standardabweichungen (SD) umgerechnet.

Standardabweichung SD

$$SD = SEM \times \sqrt{n}$$

$$SD = CV \times M$$

Anschließend wurden die berechneten Standardabweichungen prozentual auf die gemessene Lungendeposition bzw. den gemessenen Plasmaspiegel (AUC_{0-t}) des Wirkstoffes bezogen, um ihre Spezifität aufzuheben und ihre Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Im Ergebnis entstand ein objektiver und unabhängiger Parameter für die inter-individuelle Variabilität (V). Dieser ermöglicht es, die unterschiedlichsten Bioverfügbarkeitsstudien, unabhängig von den verwendeten Wirkstoffen oder Dosierungen, miteinander zu vergleichen.

Variabilität V (prozentuale Standardabweichung) für Studien zur Lungendeposition

$$V = \frac{\text{Standardabweichung (SD)} \times 100 \%}{\text{Lungendeposition}}$$

Variabilität V (prozentuale Standardabweichung) für Studien zu Plasmaspiegeln

$$V = \frac{\text{Standardabweichung (SD)} \times 100 \%}{AUC_{0-t}}$$

Der neu gewonnene Parameter kann seinerseits statistisch ausgewertet werden. Dafür wurden die ausgewerteten Studien in Gruppen zusammengefasst. Zum einen diente die Art der verwendeten Inhalationsprodukte als Sortierkriterium, zum anderen wurden Studien an Patienten, Probanden und Atemwegsmodellen separat betrachtet. Als statistische Kenngrößen zur Beschreibung der Variabilität (V) wurden der Mittelwert (M_V) und die Standardabweichung (SD_V) berechnet.

Mittelwert der Variabilität M_v

$$M_v = \frac{\sum V}{n_v}$$

Standardabweichung der Variabilität SD_v

$$SD_v = \sqrt{\frac{\sum (V - M_v)^2}{n_v - 1}}$$

Bei folgenden Publikationen war keine Berechnung der Variabilität (V) möglich, daher wurden sie nicht in die Auswertung einbezogen:

- Studien ohne Angabe der Anzahl (n) der Studienteilnehmer
- bei Publikationen, in denen die Streuungsangabe ohne die genaue Bezeichnung der Kenngröße erfolgte
- und bei Publikationen, die lediglich eine Schwankungsbreite angaben.

Die Variabilitäten der auswertbaren Studien wurden mit Hilfe der oben genannten Formeln in einer Excel-Tabellenkalkulation berechnet. Die Berechnung der statistischen Kenngrößen erfolgte ebenfalls auf diese Weise. Darüber hinaus wurde der Anteil der Studien berechnet, die eine inter-individuelle Variabilität von weniger als 30 % aufweisen. Ab einer intra-individuellen Variabilität von 30 % werden Wirkstoffe von der Bioäquivalenz-Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 [118] als „high variable drugs“ eingestuft. Bei derartigen Arzneimitteln kann eine Ausweitung der Akzeptanz-Grenzen für die Beurteilung der Bioäquivalenz in Erwägung gezogen werden. Diese Grenze kann zwar nicht unmittelbar auf die inter-individuellen Schwankungen übertragen werden, ist jedoch als Anhaltspunkt zur Beurteilung der Höhe der errechneten Variabilitäten geeignet.

7.3 Grundtabellen

Die beiden Grundtabellen für die statistische Auswertung befinden sich im Anhang 2 (Studien zur Bestimmung der Lungendeposition) und im Anhang 3 (Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel). Die Referenzen der recherchierten Studien sind im Anhang 1 aufgelistet.

Insgesamt wurden 115 Datensätze erfasst: 75 Datensätze zu Depositionsstudien und 40 Datensätze zu Studien mit Plasmaspiegelbestimmung. Die Grundtabellen enthalten Angaben zum Wirkstoff und der geprüften Dosis, zur Art des verwendeten Inhalationsproduktes, Studiencharakteristika, Daten zu den Studienteilnehmern, die publizierten Ergebnisse der Lungendeposition bzw. Plasmaspiegel sowie die daraus errechnete inter-individuelle Variabilität. In die anschließende statistische Auswertung wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen die publizierten Daten eine Berechnung der Variabilität ermöglichten. Fehlten entscheidende Parameter wurde die betroffene Publikation nicht weiter berücksichtigt. In den Grundtabellen sind derartige Publikationen an dem fehlenden Wert für die Standardabweichung (SD) und der errechneten Variabilität (V) zu erkennen.

7.4 Ergebnisse der statistischen Auswertung

7.4.1 Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Die Literaturrecherche ergab 23 Publikationen zu Studien, in denen die Lungendeposition nach Inhalation mittels DPI, MDN oder pMDI bestimmt wurde. 4 Publikationen (Referenznummern D2, D5, D17, D20) konnten auf Grund fehlender Angaben nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden.

Die verbleibenden 19 Publikationen enthalten insgesamt 59 auswertbare Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition, siehe Abb. 7-1. Davon betreffen 26 Datensätze DPIs (11 Studien), 32 Datensätze pMDIs (11 Studien). 1 Datensatz (1 Studie) wurde mit einem MDN durchgeführt.

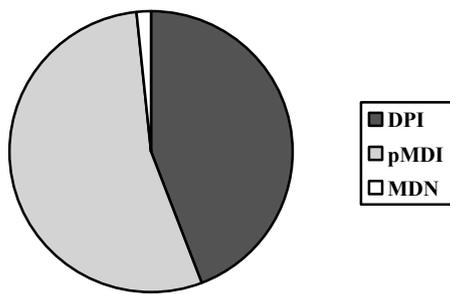


Abb. 7-1: Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Inhalationsprodukte

27 Versuchsreihen wurden an Patienten (8 Studien) durchgeführt, 18 an Probanden (10 Studien) und 14 an Atemwegsmodellen (2 Studien), siehe Abb. 7-2.

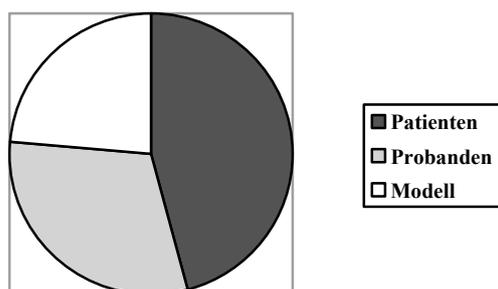


Abb. 7-2: Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Studienteilnehmer

Als Wirkstoffe kamen Budesonid (17 Datensätze), Beclomethasondipropionat (13 Datensätze), Salbutamolsulfat (10 Datensätze), Tobramycin (5 Datensätze), Terbutalinsulfat (4 Datensätze), Tiotropium (4 Datensätze) und andere (6 Datensätze) zur Anwendung, siehe Abb. 7-3.

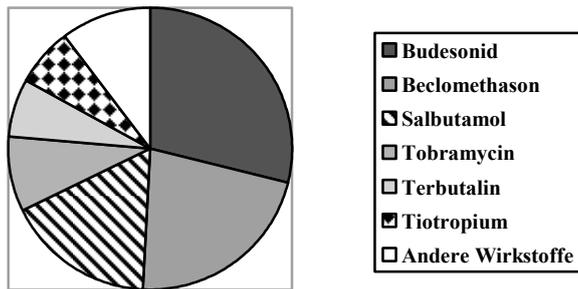


Abb. 7-3: Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Wirkstoffe

Die Einzelwerte der errechneten Variabilität (V) der Lungendeposition sind in der Grundtabelle im Anhang 2 dokumentiert. Alle Werte als Gesamtheit betrachtet liegen zwischen 2,8 % und 55,9 %. Der Mittelwert (M_V) beträgt 23,0 % bei einer Standardabweichung (SD_V) von 11,8 % (siehe Tabelle 7-1). Die kleinste Variabilität von 2,8 % stammt aus einer Studie mit einem pMDI an einem Atemwegsmodell. Der größte Wert von 59,9 % trat in einer Studie mit pMDIs auf, in der gesunde Probanden die Inhalation durchführten. Im Mittel zeigen Studien an Patienten um 3,5 % größere Variabilitäten als Studien an Probanden. Die Mittelwerte der Variabilitäten der Studien an DPIs sind im Vergleich zu den Studien an pMDIs um einen Wert von 2,6 % höher. Lediglich in einer Studie kam ein MDN zum Einsatz. Hierfür konnten keine statistischen Kenngrößen ermittelt werden.

Datensatzcharakteristik	n	V [%] Min/Max	M_V [%]	SD_V [%]
pMDI	32	2,8/55,9	22,0	12,9
DPI	26	7,4/42,2	24,6	10,2
MDN	1	13,0/13,0	Nicht statistisch auswertbar	
Atemwegsmodell	14	2,8/28,0	14,1	8,7
Patienten	27	9,2/51,7	26,8	10,2
Probanden	18	7,4/55,9	23,3	12,8
Alle Datensätze	59	2,8/55,9	23,0	11,8

Tabelle 7-1: Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation

7. Bedeutung von Bioäquivalenzstudien

Insgesamt liegt die Variabilität bei 45 der ausgewerteten 58 Studien unterhalb von 30 %. Das entspricht einem Anteil von 77,6 %. Im Einzelnen betrifft es 18 (von 26) DPI-Studien, 26 (von 32) pMDI-Studien, 14 (von 14) Modell-Studien, 18 (von 27) Patienten-Studien und 13 (von 18) Probanden-Studien. Das bedeutet, dass es durchaus möglich ist, sehr geringe Variabilitäten zu erzielen (siehe dazu Kapitel 7.5).

Die grafische Darstellung der Variabilitäten (siehe Abb. 7-4) veranschaulicht eine relativ gleichmäßige Verteilung in einem Kernbereich von 6,2 % bis 42,2 %. Die beiden höchsten errechneten Variabilitäten von 55,9 % und 51,7 % liegen deutlich außerhalb dieses Kernbereiches. Beide Werte wurden in Studien mit pMDIs ermittelt, ein Wert an Probanden und ein Wert an Patienten. Die niedrigste Variabilität von 2,8 %, berechnet für eine pMDI-Studie an einem Atemwegsmodell, scheint ebenfalls nicht typisch für Inhalationsstudien zu sein, da sie deutlich außerhalb des Kernbereiches liegt.

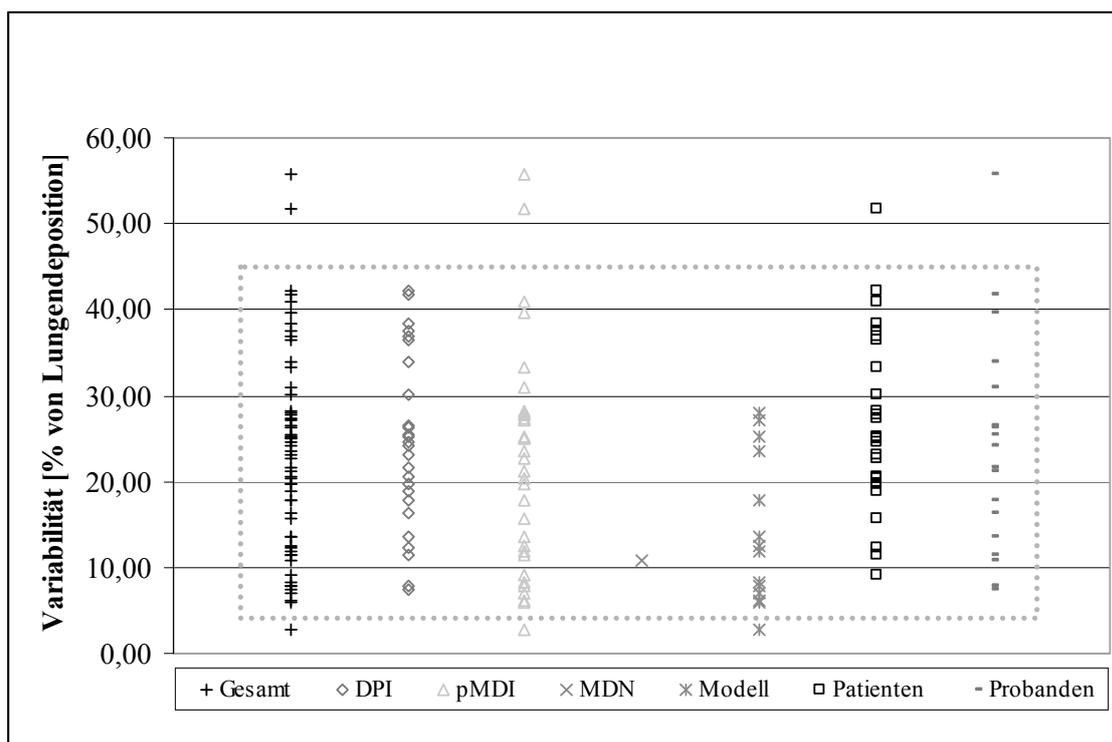


Abb. 7-4: Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation

Auffallend ist, dass bei Studien mit Patienten und Studien mit Probanden die Variabilitäten gleichmäßig über den gesamten Kernbereich verteilt sind. Dahingegen liegen die Variabilitäten der Studien an Atemwegsmodellen mit kleiner als 30 % deutlich im unteren Kernbereich.

Die Variabilitäten der Studien mit DPIs und der Studien mit pMDIs zeigen ebenfalls ein ähnliches Bild der Verteilung im Kernbereich.

Berechnet man die Werte der Tabelle 7-1 für den Kernbereich neu, indem man die beiden höchsten Variabilitäten und die niedrigste Variabilität nicht berücksichtigt, erhält man das in Tabelle 7-2 dargestellte Ergebnis. Die Einzelwerte der Variabilität liegen nunmehr zwischen 6,0 % und 42,2 % und betragen im Mittel 22,2 % bei einer Standardabweichung von 10,2 %. Am Gesamtbild ändert sich nichts, obwohl der höchste Wert nun einer DPI-Studien an Patienten zuzuordnen ist. Die Mittelwerte der Variabilitäten der Studien an Atemwegsmodellen liegen weiterhin deutlich niedriger als die Werte der klinischen Studien. Patienten-Studien zeigen weiterhin eine stärkere Variabilität als Probanden-Studien, und DPI-Studien zeigen eine stärkere Variabilität als pMDI-Studien.

Datensatzcharakteristik	n	V [%] Min/Max	M_v [%]	SD_v [%]
pMDI	30	6,0/41,0	20,5	9,9
DPI	26	7,4/42,2	24,6	10,2
MDN	1	13,0/13,0	Nicht statistisch auswertbar	
Atemwegsmodell	14	6,0/28,0	15,0	8,4
Patienten	27	9,2/42,2	25,9	9,1
Probanden	18	7,4/41,8	21,1	10,5
Alle Datensätze	56	6,0/42,2	22,2	10,2

Tabelle 7-2: Kernbereich der Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation

Die Auswertung der Variabilität in Bezug auf die verwendeten Wirkstoffe zeigt ebenfalls eine breite Verteilung (siehe Abb. 7-5). Betrachtet man lediglich den Kernbereich, so sind alle Variabilitäten der Studien mit Beclomethason und Salbutamol kleiner als 30 %. Die Variabilitäten der Studien mit Tobramycin und Tiotropium liegen bis auf jeweils eine Ausnahme ebenfalls unter 30 %. Studien mit Budesonid und Terbutalinsulfat zeigen höhere Variabilitäten.

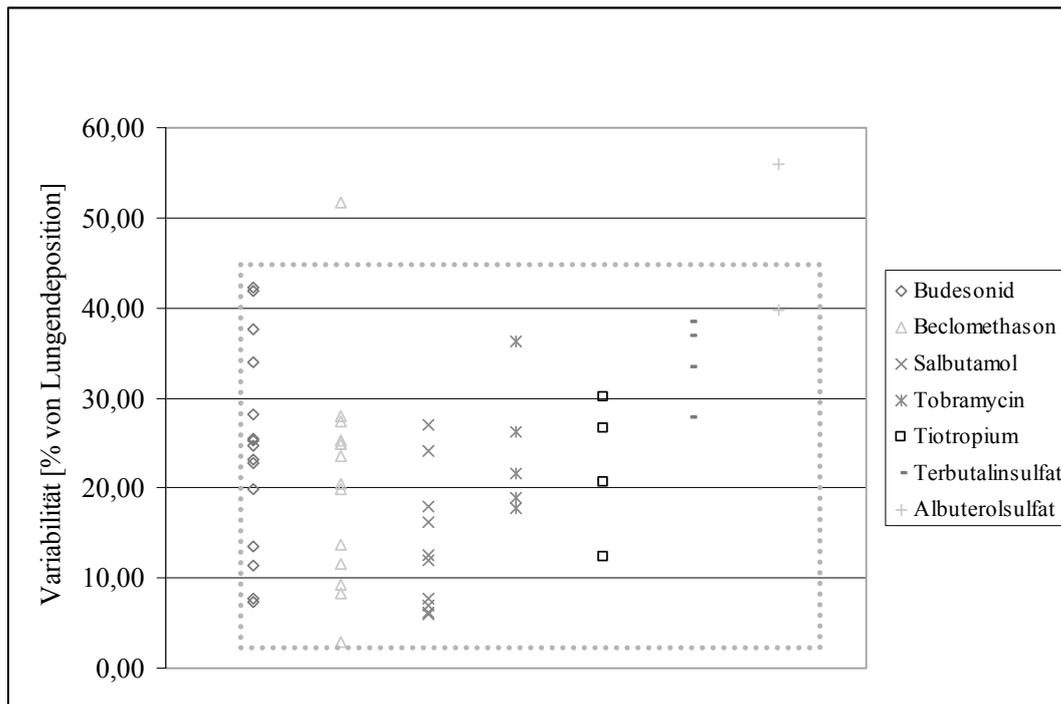


Abb. 7-5: Variabilität der Lungendeposition in Abhängigkeit vom inhalierten Wirkstoff

7.4.2 Studien zur Bestimmung von Plasmaspiegeln

Die Literaturrecherche ergab 13 Publikationen zu Studien, in denen die Bioverfügbarkeit über Plasmaspiegel nach Inhalation mittels DPI oder pMDI bestimmt wurde. 4 Publikationen (Referenz-Nummern P3, P5, P9, P10) konnten auf Grund fehlender Angaben nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden.

Die verbliebenen 9 Publikationen enthalten insgesamt 30 auswertbare Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel. 10 Datensätze (in 5 Studien) wurden mit DPIs durchgeführt und 20 Datensätze (in 4 Studien) mit pMDIs, siehe Abb. 7-6.

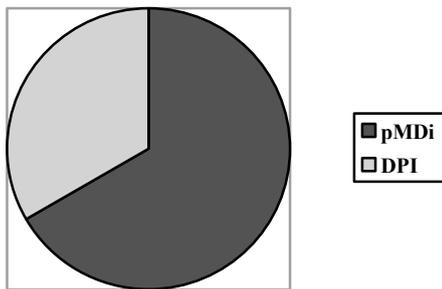


Abb. 7-6: Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Inhalationsprodukte

10 Versuchsreihen (in 2 Studien) wurden an Patienten durchgeführt und 20 Versuchsreihen (in 7 Studien) an Probanden, siehe Abb. 7-7.

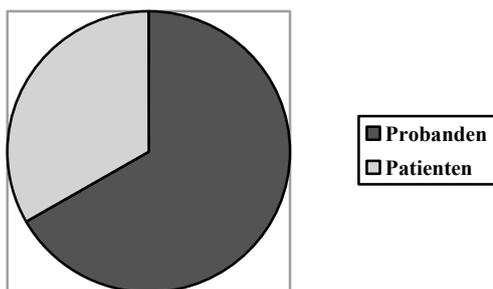


Abb. 7-7: Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Studienteilnehmer

Als Wirkstoffe kamen Budesonid (16), Beclomethasondipropionat (8), Tobramycin (3) und Flunisolid (3) zum Einsatz (siehe Abb. 7-8).

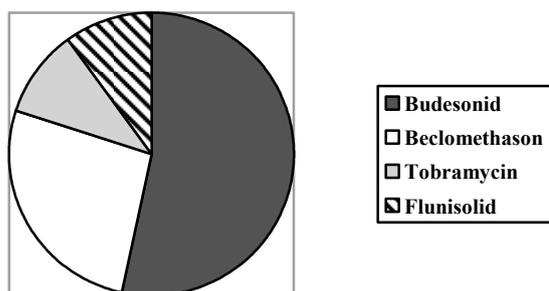


Abb. 7-8: Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Wirkstoffe

Die Einzelwerte der Variabilität (V) der Plasmaspiegel aller Datensätze sind im Anhang 3 dokumentiert. Sie liegen zwischen 16,9 % und 84,0 % und betragen im Mittel (M_V) 33,7 % bei einer Standardabweichung (SD_V) von 14,5 % (siehe Tabelle 7-3). Die kleinste Variabilität stammt aus einer Studie, in der gesunde Probanden mittels DPI inhalierten. Die größte Variabilität zeigt eine Studie, in der gesunde Probanden mittels pMDI inhalierten. Die Mittelwerte der Variabilitäten der Studien mit pMDIs liegen um einen Wert von 7,2 % höher als die Mittelwerte der Variabilitäten der Studien, in denen DPIs zum Einsatz kamen. Die Studien mit Probanden zeigen im Mittel eine um 13,5 % höhere Variabilität als die Studien mit Patienten. Diese Differenzen sind größer als die entsprechenden Differenzen der Variabilitäten in den Studien zur Lungendeposition (siehe Kapitel 7.4.1).

Datensatzcharakteristik	n	V [%] Min/Max	M_V [%]	SD_V [%]
pMDI	20	17,5/84,0	36,1	16,3
DPI	10	16,9/46,1	28,9	6,9
Patienten	10	17,5/46,1	24,5	8,2
Probanden	20	16,9/84,0	38,4	14,8
Alle Datensätze	30	16,9/84,0	33,7	14,5

Tabelle 7-3: Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation

Insgesamt liegt bei 14 der ausgewerteten 30 Studien die Variabilität unterhalb von 30 %. Das entspricht einem Anteil von 46,7 %. Im Einzelnen zählen dazu 3 (von 10) DPI-Studien, 9 (von 20) pMDI-Studien, 9 (von 10) Patienten-Studien und 5 (von 20) Probanden-Studien.

Die grafische Darstellung (siehe Abb. 7-9) veranschaulicht, dass sich die Variabilitäten aller ausgewerteten Datensätze relativ gleichmäßig über einen Kernbereich 16,9 % bis 48,6 % verteilen. Die beiden Werte von 57,4 % und 84,0 % liegen auffallend hoch und somit außerhalb des Kernbereiches. Beide Werte entstammen pMDI-Studien an gesunden Probanden. Die Variabilitäten der Studien mit Patienten liegen mit einer Ausnahme deutlich unter 30 %. Die Variabilitäten der Studien mit gesunden Probanden liegen deutlich höher und erreichen auch im Kernbereich die obere Grenze. Die Variabilitäten der DPIs bleiben bis auf eine Ausnahme unterhalb von 40 %. Die Variabilitäten der pMDIs erreichen die obere Grenze des Kernbereiches und gehen noch darüber hinaus. Die Variabilitäten der DPIs erreichen die obere Grenze des Kernbereiches und gehen noch darüber hinaus.

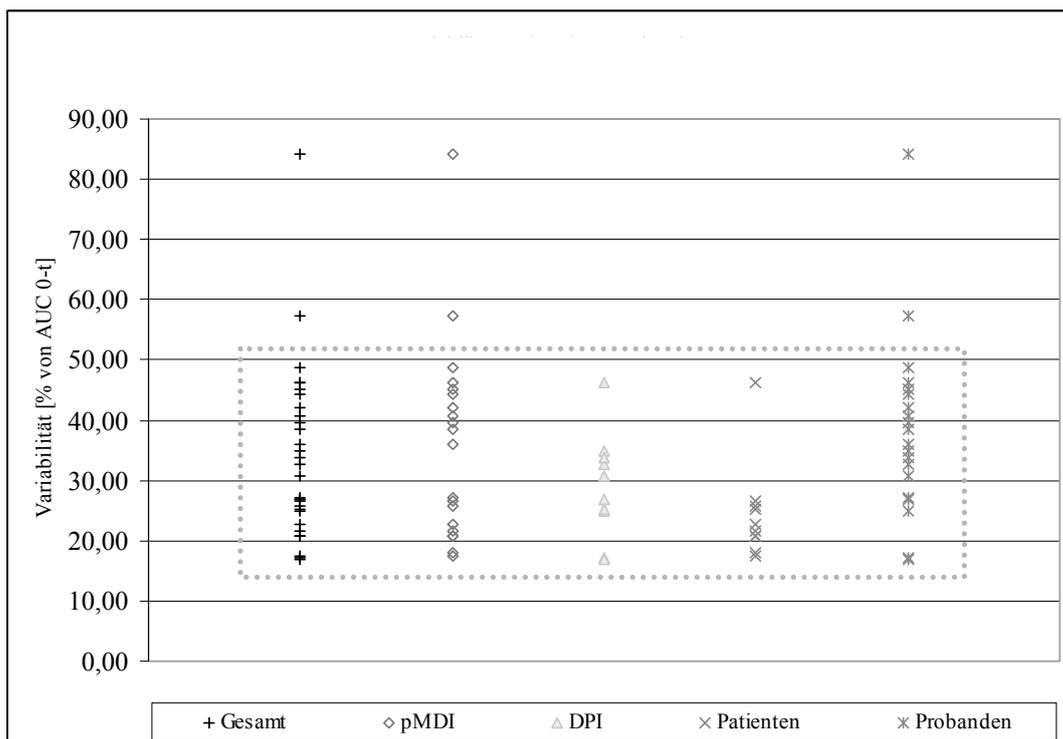


Abb. 7-9: Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation

Berechnet man die Werte der Tabelle 7-3 für den Kernbereich neu, indem man die beiden höchsten Variabilitäten vernachlässigt, so ergibt sich das in Tabelle 7-4 zusammengefasste Ergebnis. Am

7. Bedeutung von Bioäquivalenzstudien

Gesamtbild ändert sich dadurch nichts. Die Variabilitäten der DPI-Studien sind weiterhin geringer als die Variabilitäten der pMDI-Studien, und die Patienten-Studien zeigen eine geringere Variabilität als die Studien mit Probanden. Die Differenz zwischen den Mittelwerten der Studien mit DPIs und der Studien mit pMDIs liegt mit 3,3 % nunmehr in der Größenordnung der Differenz in den Depositionsstudien. Die Differenz der Mittelwerte der Studien mit Patienten und Probanden ist mit 10,3 % weiterhin erhöht.

Datensatzcharakteristik	n	V [%] Min/Max	M _V [%]	SD _V [%]
pMDI	18	17,5/48,6	32,2	11,0
DPI	10	16,9/46,1	28,9	6,9
Patienten	10	17,5/46,1	24,5	8,2
Probanden	18	16,9/48,6	34,8	9,5
Alle Datensätze	28	16,9/48,6	31,4	9,9

Tabelle 7-4: Kernbereich der Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation

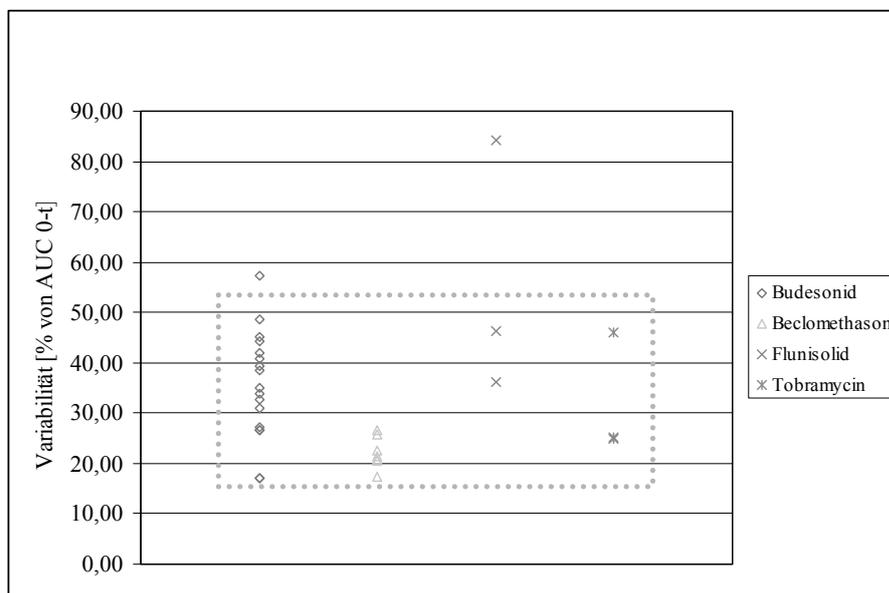


Abb. 7-10: Variabilität der Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom inhalierten Wirkstoff

Die Auswertung der Variabilitäten in Bezug auf die verwendeten Wirkstoffe zeigt auf Grund der geringen Anzahl an Datensätzen keinen eindeutigen Trend. Es entsteht der Eindruck, dass die

Studien mit Beclomethason im Durchschnitt eine geringere Variabilität haben als Studien mit anderen Wirkstoffen. Diese Studien wurden alle an Patienten mit leichtem Asthma und mit einem pMDI (Treibgas HFA 134a) durchgeführt.

7.5 **Auswertung und Diskussion**

Die statistische Auswertung der publizierten Studien zur Bioverfügbarkeit von Inhalationsprodukten bestätigt, dass eine starke inter-individuelle Streuung bei inhalativen Bioverfügbarkeitsstudien nichts Ungewöhnliches ist. Ein beträchtlicher Anteil der Studien von insgesamt 67 % (59 von 88 Studien) zeigt jedoch Variabilitäten von kleiner als 30 %. Dabei ist der prozentuale Anteil dieser Studien bei der Bestimmung der Lungendeposition (77,6 %) deutlich höher als bei der Plasmaspiegelbestimmung (46,7 %). Die statistische Auswertung zeigt auch, dass es große Unterschiede in den Variabilitäten der einzelnen ausgewerteten Studien und zwischen den einzelnen Szenarien bzw. Armen einer Studie gibt.

Vergleicht man Depositionsstudien an Patienten/ Probanden und Atemwegsmodelle miteinander, so zeigen die Atemwegsmodelle mit einem Mittelwert von 14,1 % die geringste Variabilität und Studien an Patienten mit 26,8 % die höchste. Studien an Probanden liegen im Mittel mit 23,3 % näher an den Variabilitäten der Patienten als an den Werten der Atemwegsmodelle. Die Einzelvariabilitäten der Studien an Patienten und Probanden mit 9,2 % bis 51,7 % für Patienten und 7,4 % bis 55,9 % für Probanden in vergleichbaren Bereichen. Die Einzelwerte der Variabilität der Atemwegsmodelle liegen mit 2,8 % bis 28 % deutlich niedriger.

Die geringste Variabilität von 2,8 % wurde bei einer Depositionsstudie an einem SAINT-Atemwegsmodell erreicht (Referenz D7, Datensatz Nr. 25). Dieses Ergebnis ist jedoch ungewöhnlich niedrig und liegt nicht innerhalb des Kernbereiches der berechneten Variabilitäten. Ein anderes Szenario in der gleichen Studie führte zu einer Variabilität von 28,01 % (Referenz D7, Datensatz Nr. 26) und liegt damit sogar über dem Mittelwert der Variabilitäten von Studien an Patienten. Beide Szenarien wurden am gleichen Atemwegsmodell durchgeführt und unterscheiden sich durch das verwendete Inhalationsprodukt und das Inhalationsvolumen. Während im Datensatz 25 der Qvar 3M mit HFA 134a als Treibgas und 200 ml Inhalationsvolumen verwendet wurde, kam im Datensatz 26 Becotide mit FCKW als Treibgas und 50 ml Inhalationsvolumen zum Einsatz. In beiden Szenarien wurde der Spacer Aerochamber eingesetzt.

7. Bedeutung von Bioäquivalenzstudien

Auch in Depositionsstudien an Patienten und Probanden ist es möglich, relativ geringe Variabilitäten von 9,2 % (Referenz D13, Datensatz 43) und 7,4 % (Referenz D14, Datensatz 45) zu erzielen. Allerdings liegen die maximalen Variabilitäten mit 51,7 % und 55,9 % deutlich über denen der Atemwegsmodelle.

In Plasmaspiegel-Studien können die Variabilitäten noch größer sein. Der niedrigste Wert liegt bei 16,9 %, der maximale bei 84,0 %. Studien an Patienten zeigen im Mittel geringere Variabilitäten (24,5 %) als Studien an Probanden (38,4 %). Dieses Verhältnis ist entgegengesetzt zu dem Verhältnis in den Depositionsstudien.

Vergleicht man Plasmaspiegel-Studien mit Depositionsstudien in Bezug auf die verwendeten Inhalationsprodukte und die Studienteilnehmer, so liegen die Mittelwerte der Variabilitäten der Plasmaspiegel-Studien mit pMDIs und der Plasmaspiegel-Studien an Probanden deutlich höher als die für die Depositionsstudien berechneten Mittelwerte (siehe Tabelle 7-5). Bei DPIs liegen die Variabilitäten der Plasmaspiegel-Studien geringfügig höher als bei Depositionsstudien. Besonders interessant ist jedoch, dass die Studien an Patienten diesem Trend nicht folgen. Hier liegen die Variabilitäten der Plasmaspiegel-Studien geringfügig unter den Variabilitäten der Depositionsstudien.

Datensatzcharakteristik	Plasmaspiegel-Studien M_v[%]	Depositionsstudien M_v[%]
pMDI	36,1	22,0
DPI	28,9	24,6
Patienten	24,5	26,8
Probanden	38,4	23,3
Atemwegsmodell	-	15,0

Tabelle 7-5: Vergleich der Variabilitäten von Plasmaspiegel- und Depositionsstudien

In der Gesamtbetrachtung wird deutlich, dass Depositionsstudien an Atemwegsmodellen im Mittel die niedrigste Variabilität und Studien zur Plasmaspiegelbestimmung an Probanden im Mittel die höchste Variabilität haben. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass es in Abhängigkeit von der Art der Studie unterschiedliche Faktoren gibt, die das Ergebnis beeinflussen. Die Variabilität der Ergebnisse steigt mit der Anzahl an Einflussfaktoren. Im Gegenzug führt ein Ausschluss von Einflussfaktoren zu einer Reduzierung der Variabilität.

Die Tabelle 7-6 skizziert einen Überblick über die möglichen Einflussfaktoren im Rahmen der unterschiedlichen Studienformen. Vor diesem Hintergrund sollte es im Sinne einer repräsentativen und aussagekräftigen Datenerhebung sein, nur die unvermeidlichen Einflussfaktoren zu tolerieren, und alle anderen auszuschalten. Gerade bei der Beurteilung von technischen Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten ist es daher sinnvoll, mit Studien zu beginnen, die eine möglichst geringe Anzahl von Einflussfaktoren haben, die nicht auf die geänderte Applikationseinheit zurückzuführen sind. Der in Kapitel 6.4 vorgestellte Stufenplan (siehe Abb. 6-3) folgt bereits diesem Prinzip, in dem er im Schritt 1 mit *in vitro* Studien beginnt. Aber auch die im Schritt 2 erforderlichen Bioäquivalenzstudien können gemäß Tabelle 7-6 so ausgewählt werden, dass sich die Einflussfaktoren auf ein Minimum beschränken.

Studienart	<i>In vitro</i> Äquivalenz	Deposition am Atemwegs modell	Deposition an Probanden	Deposition an Patienten	Plasma- spiegel an Probanden	Plasma- spiegel an Patienten
Performance des Inhalationsproduktes	X	X	X	X	X	X
Validität der Analytik	X	X	X	X	X	X
Atemmanöver der Studienteilnehmer			X	X	X	X
Anatomie der Atemwege der Studienteilnehmer			X	X	X	X
Krankheitsbedingte Veränderungen der Atemwege				X		X
Resorption, Verteilung, Metabolismus, Exkretion					X	X
Krankheitsbedingte Veränderungen des Stoffwechsels				X		X

Tabelle 7-6: Einflussfaktoren auf Studien mit Inhalationsprodukten

Depositionsstudien an Atemwegsmodellen funktionieren unabhängig von Patienten oder Probanden. Zu den hier relevanten Einflussfaktoren gehören die Streuung der Performanceparameter des verwendeten Inhalationsproduktes (siehe Kapitel 1.4 und 4.2) und die Streuung der Messergebnisse auf Grund der verwendeten Methoden. Da diese Parameter für jede Art

7. Bedeutung von Bioäquivalenzstudien

Bioäquivalenzstudie relevant sind, sind die Angaben zur Produktperformance sowie zur Validität (z.B. Reproduzierbarkeit und Präzision) der verwendeten Analytik, wichtige Bestandteile der Studiendokumentation.

Bei Studien an Patienten und Probanden spielen die anatomischen Unterschiede in den Atemwegen der Studienteilnehmer eine große Rolle. Darüber hinaus ist auch die Qualität der Vorbereitung und Schulung von Bedeutung. Je besser die Studienteilnehmer ein bestimmtes Atemmanöver üben, desto geringer ist auch die Variabilität der Studienergebnisse. Die Depositionsstudie Nr. 14 veranschaulicht dieses Phänomen: In den drei Armen ohne Breath-hold-Technik liegt die Variabilität der Lungendeposition bei 20,4 % bis 51,7 %. In den drei Armen mit Breath-hold-Technik liegt die Variabilität dagegen nur bei 9,2 % bis 15,8 %.

Bei Pharmakokinetikstudien (Studien zur Plasmabestimmung) kommen mit der Resorption, Verteilung und Metabolisierung weitere Parameter hinzu, die die Variabilität der Ergebnisse beeinflussen.

Je größer die Variabilität einer Studie ist, desto größer ist die Gefahr, dass die Auswirkungen der Applikationseinheit durch die hohe inter-individuelle Variabilität überlagert werden und somit nicht mehr detektierbar sind. Allerdings rückt dieses Problem bei der Durchführung von Bioäquivalenzstudien in den Hintergrund, wenn die Evaluierung der therapeutischen Äquivalenz nach dem Stufenplan gemäß Kapitel 6.4 (siehe Abb. 6-3) erfolgt, da bereits im ersten Schritt *in vitro* Studien durchgeführt wurden, und diese bereits die Auswirkungen der Applikationseinheit aufgedeckt haben. Im zweiten Schritt geht es nunmehr darum, sicherzustellen, dass trotz der aufgedeckten Unterschiede die Bioverfügbarkeit unverändert bleibt. Dafür kann beispielsweise ein validiertes Atemwegsmodell die erste Wahl sein, da dieses den Einfluss der patientenspezifischen Parameter ausschließt. Grundsätzlich ist es möglich, auch bei klinischen Inhalationsstudien Ergebnisse mit geringer Variabilität, also recht guter Aussagekraft, zu erreichen. Bei der Auswahl eines geeigneten Studienkonzeptes ist es hilfreich, die Variabilität der mit dem betroffenen Inhalationsprodukt bereits vorliegenden Bioverfügbarkeits- bzw. Bioäquivalenzstudien zu berücksichtigen.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

8.1 Entscheidungsbaum gemäß der aktuellen Rechtslage

Bei der Meldung von technischen Änderungen an der Applikationseinheit eines Inhalationsproduktes sind Besonderheiten zu berücksichtigen, die in diversen Verordnungen, Richtlinien oder Leitlinien verankert sind. Im Mittelpunkt steht vor allem die Frage, ob klinische Studien erforderlich sind oder nicht. Daher wird in Abb. 8-1 basierend auf dem derzeit gültigen Recht ein Entscheidungsbaum präsentiert, der dem Antragsteller das korrekte Vorgehen erleichtern soll.

Zu Beginn der Entscheidungsfindung ist zu klären, ob eine Änderungsanzeige grundsätzlich ausreicht, oder ob ein Zulassungserweiterungsantrag zu stellen ist. Dafür muss bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten lediglich die Frage beantwortet werden, ob es sich um eine Umstellung von einem Eindosen- auf ein Mehrdosenbehältnis oder umgekehrt handelt. Wird diese Frage bejaht, so ist ein Zulassungserweiterungsantrag zu stellen. Bestandteil dieses Antrages ist immer eine aktualisierte Dokumentation in den Modulen Qualität, Präklinik und Klinik, sowie die entsprechenden Zusammenfassungen in Modul 2. Klinische Studien gehören in der Regel dazu. Ein *in vitro* Vergleich anstelle klinischer Studien gemäß der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] ist grundsätzlich nicht zulässig, da zu den Voraussetzungen für einen *in vitro* Vergleich auch gehört, dass die Darreichungsform identisch ist. Da der Wechsel der Darreichungsform aber der Grund für die Einstufung der geplanten Änderung als Zulassungserweiterung ist, wird diese Voraussetzung nicht erfüllt.

Wird die Frage nach dem Wechsel zwischen Ein- und Mehrdosenbehältnissen verneint, folgt der Antragsteller weiter dem Entscheidungsbaum. Nacheinander ist zu klären, ob die geplante Änderung tatsächlich Auswirkungen auf die eingereichte Dokumentation hat, ob produktberührende Teile betroffen sind und ob die Änderung einem der Änderungstatbestände der Kategorisierungs-Leitlinie [117] entspricht oder ob es sich um eine ungelistete Typ IB oder Typ II Variation handelt.

Zu den ungelisteten Typ II Variations gehören alle Änderungen, die gemäß Variations-Verordnung [115] umfangreiche Auswirkungen auf Qualität, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit haben und die nicht in der Kategorisierungs-Leitlinie [117] benannt werden. Bei ungelisteten Typ II Variations ist unbedingt zu prüfen, ob die geplante Änderung Auswirkungen auf das therapeutische Profil hat, oder ob die Auswirkungen ausschließlich die Qualität des Inhalationsproduktes betreffen. Dafür kann beispielsweise der Stufenplan (Abb. 6-3 im Kapitel 6.4) herangezogen werden. Kann im ersten Schritt keine *in vitro* Äquivalenz nachgewiesen werden, sind klinische

Studien erforderlich. Diese können auch durch geeignete validierte Surrogate ersetzt werden (siehe Kapitel 6.4).

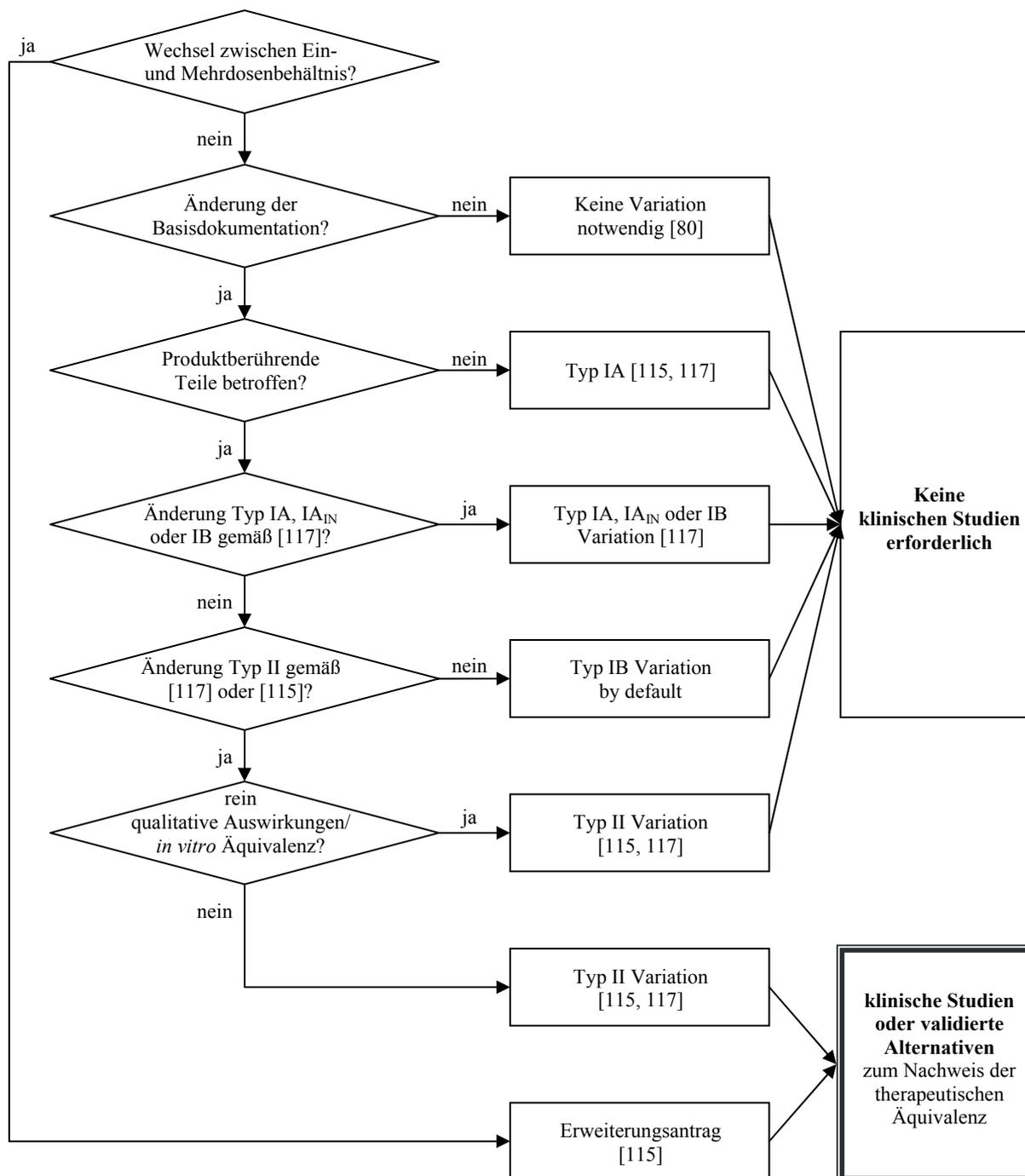


Abb. 8-1: Entscheidungsbaum

Der Entscheidungsbaum veranschaulicht, dass klinische Studien immer dann in Betracht gezogen werden müssen, wenn eine beabsichtigte Änderung potentielle Auswirkungen auf das therapeutische Profil hat und *in vitro* Studien nicht möglich sind bzw. nicht das gewünschte Ergebnis bringen. In dem Fall muss die therapeutische Äquivalenz mittels klinischer Studien gezeigt werden. Grundsätzlich sollte auch immer die Option geprüft werden, ob validierte Surrogate, wie beispielsweise Atemwegsmodelle, genutzt werden können.

8.2 Vorschläge für die Benennung spezieller Änderungstatbestände

8.2.1 Herleitung und Begründung

Der im Kapitel 8.1 präsentierte Entscheidungsbaum mag in seiner Struktur logisch und plausibel wirken und die Entscheidung über die Art der Antragstellung erleichtern. Dennoch kann auch die Zusammenstellung der angemessenen Dokumentation für die verschiedenen möglichen Änderungsanzeigen noch zu einer Herausforderung werden.

Wie im Kapitel 5 bereits ausführlich betrachtet, wird die rechtliche Basis für Änderungen an Inhalationsprodukten, durch die für alle auf europäischer Ebene zugelassenen Arzneimittel geltende Variations-Verordnung [115] und die in ihr verankerte Kategorisierungs-Leitlinie [117] gebildet. Die dort benannten Änderungstatbestände sind so gestaltet, dass sie eine möglichst breite Palette vorkommender Änderungen an einer möglichst großen Vielzahl zugelassener Arzneimittel adressieren. Es liegt das Prinzip zu Grunde: so allumfassend wie möglich und so speziell wie nötig. Diese Vorgehensweise ist insbesondere in Bezug auf eine zukunftsorientierte Aktualität der Kategorisierungs-Leitlinie [117] von Vorteil. Auf diese Weise kann bereits im Vorfeld eine Vielzahl von bislang noch nicht absehbaren Veränderungen der technischen Gegebenheiten in der Arzneimittelherstellung abgebildet und einem vorzeitigen Altern der Kategorisierungs-Leitlinie [117] vorgebeugt werden.

Die Kategorisierungs-Leitlinie [117] enthält auf Grund der oben beschriebenen Vorgehensweise neben der großen Anzahl allgemeingültiger Änderungstatbestände nur einige wenige spezielle. Die spezifischen Änderungen an Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten gehören derzeit noch nicht dazu. Sie werden mit der Gruppe der sehr allgemein gehaltenen Änderungstatbestände zum Behältnisverschlussystem erfasst, die grundsätzlich für alle Darreichungsformen anzuwenden sind.

Auf Grund ihrer konstruktiven Komplexität und ihres großen Einflusses auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des gesamten Arzneimittels unterscheiden sich Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten jedoch grundlegend von allen anderen Bestandteilen des Behältnisverschluss-systems (für nähere Erläuterungen siehe Kapitel 1). Insbesondere für die Bewertung, ob die geplante Änderung umfangreiche Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit hat, sind zum Teil zusätzliche Daten zu erheben, die für andere Darreichungsformen nicht erforderlich sind. Daher erscheint es vor allem im Hinblick auf die einzureichende Dokumentation angemessen und notwendig, Änderungen an Applikationshilfen gesondert zu adressieren.

Vor diesem Hintergrund und ausgehend von den Überlegungen und Erkenntnissen der beiden vorangegangenen Kapitel wird hiermit der Vorschlag unterbreitet, die Kategorisierungs-Leitlinie [117] unter der Überschrift „B.II.e) Behältnisverschlussystem“ um zusätzliche Angaben zu erweitern und so die speziellen Anforderungen für Inhalationsprodukte aufzunehmen.

Damit der grundlegende Charakter der Kategorisierungs-Leitlinie [117] erhalten bleibt, müssen die Änderungsvorschläge so allgemeingültig formuliert werden, dass sie auch zukünftige, zur Zeit noch nicht absehbare Entwicklungen einschließen. Aus diesem Grund wurde die ursprüngliche Idee, eine separate Gruppe von Änderungstatbeständen an Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten zu entwickeln, beim weiteren Fortschritt der vorliegenden Arbeit wieder verworfen. Dieser Ansatz führte zu Redundanzen mit den bereits vorhandenen Änderungstatbeständen des Behältnisverschluss-systems. Stattdessen werden nun die bestehenden Gruppen geringfügig modifiziert, so dass sie leichter auf Inhalationsprodukte anwendbar sind.

Die nachfolgenden Vorschläge für Inhalationsprodukte unterscheiden nicht zwischen der Applikationseinheit und den übrigen Bestandteilen des Behältnisverschluss-systems. Stattdessen wird es bei den geforderten Unterlagen teilweise durch die Verwendung von „ggf.“ dem Antragsteller überlassen, ob dieser die Einreichung für sinnvoll erachtet oder nicht. Diese zusätzlichen Unterlagen sind insbesondere für Applikationseinheiten von Bedeutung, werden aber in einer Weise formuliert, dass sie auch für andere Bestandteile des Behältnisverschluss-systems von Inhalationsprodukten angewendet werden können.

Die vorgeschlagene Ergänzung umfasst sowohl neue geringfügige Änderungstatbestände vom Typ IB als auch ergänzende Unterlagen zu bereits vorhandenen Änderungstatbeständen.

Es ist nicht erforderlich, zusätzliche größere Änderungstatbestände vom Typ II aufzunehmen. Hierfür sind die bereits enthaltenen allgemeinen Änderungstatbestände problemlos anwendbar, da die Kategorisierungs-Leitlinie [117] hierfür keine zusätzlichen Angaben zu den einzuhaltenden

Bedingungen oder Dokumentationsanforderungen enthält. Hat eine als geringfügig gelistete geplante Änderung umfangreiche Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit erfolgt gemäß Variations-Verordnung [115] eine automatische Einstufung als größere Änderung vom Typ II.

Die in der vorliegenden Arbeit diskutierte Frage nach der Notwendigkeit klinischer Studien steht auch mit der vorgeschlagenen Modifizierung der Kategorisierungs-Leitlinie [117] weiterhin im Raum. Die derzeit gültigen Leitlinien zu diesem Thema bleiben entweder veraltet oder können weiterhin nur hilfswise herangezogen werden, weil sie nur für eine spezielle Gruppe von Inhalationsprodukten geschrieben wurden (siehe Kapitel 6.1). Folglich wird jeder Einzelfall gesondert zwischen der zuständigen Behörde und dem Antragsteller verhandelt. Zur Schaffung allgemein akzeptierter Regelungen, wären weitere Anpassungen der derzeitigen Rechtslage wünschenswert. Hierfür wäre beispielsweise eine Überarbeitung der „Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents“ (CPMP/EWP/239/95 final) [14] aus dem Jahr 1995 denkbar oder alternativ ein Entwurf für eine neue eigenständige Leitlinie zu Inhalationsprodukten. Auch dafür werden in der vorliegenden Arbeit Vorschläge unterbreiten. Diese werden im Kapitel 8.3 erläutert.

8.2.2 Vorschläge zur Ergänzung der Kategorisierungs-Leitlinie

8.2.2.1 Hinweise

Die nachfolgenden Abbildungen enthalten Auszüge aus dem Gliederungspunkt „B.II.e) Behältnisverschlussystem“ der derzeit gültigen Kategorisierungs-Leitlinie [117] jeweils ergänzt um neue Vorschläge zu Inhalationsprodukten. Alle Ergänzungsvorschläge sind **fett hervorgehoben**. Die Ergänzungsvorschläge beziehen sich auf die Gruppen B.II.e.1, B.II.e.4 und B.II.e.6.

Die Gruppen B.II.e.2, B.II.e.3 und B.II.e.5 listen Änderungstatbestände, in denen Inhalationsprodukte nicht anders behandelt werden müssen als andere Darreichungsformen. B.II.e.7 adressiert bereits Inhalationsprodukte, indem Änderungen von Spacer-Lieferanten als größere Änderungen vom Typ II eingestuft werden. Daher finden diese Gruppen in den nachfolgenden Ausführungen keine weitere Beachtung.

8.2.2.2 Änderungen der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung produktberührender Bauteile

In der nachfolgenden Abb. 8-2 werden Inhalationsprodukte unter B.II.e.1a) als Punkt 5 ergänzt. Ziel dieses neuen Änderungstatbestandes ist die grundsätzliche Einstufung aller Inhalationsprodukte als Typ IB, wenn es sich nicht um sterile oder biologische/immunologische Inhalationsprodukte handelt.

In der derzeitigen Fassung der Kategorisierungs-Leitlinie [117] erfolgt die Einstufung der Änderung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Materials produktberührender Bauteile B.II.e.1a) in Abhängigkeit vom Aggregatzustand der enthaltenen wirkstoffhaltigen Zubereitung. Dabei geht man davon aus, dass die Wechselwirkungen des Materials mit festen Rezepturen von untergeordneter Bedeutung sind. Folglich werden Änderungen an DPIs derzeit als Typ IA eingestuft und Änderungen an allen anderen Inhalationsprodukten als Typ IB.

DPIs stellen jedoch eine Sonderform unter den festen Darreichungsformen dar. Hier ist die elektrostatische Aufladung des Materials der produktberührenden Teile des Behältnisverschlusssystems zu berücksichtigen. Beispielsweise kommt ein Material mit geringerer elektrostatischer Aufladung zum Einsatz. Die Abmessungen bleiben unverändert. Damit sind zunächst alle Bedingungen für eine geringfügige Änderung vom Typ IA erfüllt. Das vorgeschlagene Material ist in seinen relevanten Eigenschaften dem bisherigen **mindestens** gleichwertig, es ist sogar besser. Die Performance wird zunächst nicht betrachtet, weil sie in der Liste der Änderungstatbestände keine Rolle spielt. Die Verbesserung der elektrostatischen Eigenschaften führt jedoch zu einer geringeren Adhäsion des wirkstoffhaltigen Pulvers und somit zu einer erhöhten freigesetzten Dosis. Diese wiederum äußert sich darin, dass die genehmigte Spezifikation für die freigesetzte Dosis nicht mehr eingehalten werden kann. Das wiederum ist ein Maß für eine geänderte Produktperformance. Folglich muss die Änderung sowohl gemäß Änderungstatbestand B.II.d.1e) „Änderung außerhalb der genehmigten Spanne für die Spezifikationsparameter“ der Kategorisierungs-Leitlinie [117] als größere Änderung vom Typ II eingestuft werden, als auch aufgrund der Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Folglich kann die Umsetzung derartiger Änderungen ohne vorherige intensive Abklärung und entsprechende Einreichung bei der Behörde nachträglich zu Problemen im Rahmen der Chargenfreigabe führen.

Anders als in der Gruppe B.II.e.4 werden performancerelevante Änderungen in der Gruppe B.II.e.1a) nicht gesondert gelistet. Daher sollte die vorzulegende Dokumentation bei allen Inhalationsprodukten zusätzliche Unterlagen enthalten, die belegen, dass die Produktperformance nicht beeinflusst wird. Hierfür können beispielsweise die Studien der pharmazeutischen

Entwicklung (CTD Modul 3.2.P.2) mit dem neuen Behältnis wiederholt werden. Auch die Beibehaltung der bisherigen Spezifikation ist von Bedeutung.

Damit die zuständige Behörde diese Unterlagen **vor** der Umsetzung der geplanten Änderung beurteilen kann, sollten Änderungen der Zusammensetzung produktberührender Teile grundsätzlich das Verfahren vom Typ IB durchlaufen.

Der Vorschlag unterscheidet in Bezug auf die Verfahrensart nicht zwischen Änderungen an der Applikationseinheit und dem eigentlichen Behältnis. Die Vorlage der vorgeschlagenen zusätzlichen Unterlagen kann jedoch entfallen, wenn sie nicht angemessen oder notwendig ist.

B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Qualitative und quantitative Zusammensetzung			
1. Feste Darreichungsformen	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Halbfeste und nicht sterile flüssige Darreichungsformen		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel			II
4. Die Änderung betrifft eine weniger schützende Verpackung und geht einher mit geänderten Lagerungsbedingungen und/oder einer Verkürzung der Haltbarkeitsdauer.			II
5. Inhalationsprodukte		1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	IB
b) Behältnistyp			
1. Feste, halbfeste und nicht sterile flüssige Darreichungsformen		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel			II

Bedingungen

1. Die Änderung betrifft nur denselben Typ von Verpackung/Behältnis (z. B. Blister zu Blister).
2. Das vorgeschlagene Verpackungsmaterial muss dem genehmigten Material in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften mindestens gleichwertig sein.
3. Relevante Haltbarkeitsstudien sind unter ICH-Bedingungen angelaufen, relevante Haltbarkeitsparameter sind in mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, und dem Antragsteller liegen zum Zeitpunkt der Durchführung zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor. Ist die vorgeschlagene Verpackung jedoch widerstandsfähiger als die bestehende Verpackung (z. B. dickere Blisterverpackung), müssen die Haltbarkeitsdaten für drei Monate noch nicht vorliegen. Die Studien sind abzuschließen und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorzulegen, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten.

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
2. Angemessene Daten zur neuen Verpackung (Vergleichsdaten zur Durchlässigkeit z. B. für O₂, CO₂, Feuchtigkeit)
3. Ggf. ist ein Nachweis dafür zu erbringen, dass es zu keiner Wechselwirkung zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z. B. zu keiner Migration von Bestandteilen des vorgeschlagenen Materials in den Inhalt und zu keinem Verlust von Bestandteilen des Arzneimittels an die Verpackung); ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die in Kontakt mit Lebensmitteln kommen.
4. Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen und dass das vorliegende Datenmaterial auf kein Problem hindeutet. Ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
5. Die Ergebnisse der nach ICH-Bedingungen über mindestens drei Monate an mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab durchgeführten Haltbarkeitsstudien zu den relevanten Haltbarkeitsparametern, sowie eine Versicherung, dass diese Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich der zuständigen Behörde vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf des genehmigten Zeitraums für Wiederholungsprüfungen außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
6. Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackung
7. Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten/EMEA)
8. **Ggf. eine qualifizierte (mit Daten belegte) Begründung, dass das geänderte Bauteil keinen Einfluss auf die Produktperformance hat.**

Anmerkung: zu B.II.e.1.b: Die Antragsteller werden darauf hingewiesen, dass bei allen Änderungen, die zu einer „neuen Darreichungsform“ führen, eine Erweiterung beantragt werden muss.

Abb. 8-2: B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses [117] mit Ergänzungen

Änderungen des Behältnistyps (B.II.e.1b) betreffen grundsätzlich nicht die Applikationseinheit des Inhalationsproduktes. Daher sind hier keine Ergänzungen erforderlich.

Änderungen der Zusammensetzung des Materials produktberührender Teile von sterilen oder biologisch/ immunologischen Inhalationsprodukten unterliegen auf Grund der enthaltenen kritischen Wirkstoffzubereitung gemäß der Kategorisierungs-Leitlinie [117] grundsätzlich der Einstufung als Typ II. Die tatsächliche Auswirkung der Änderung an der Applikationseinheit tritt für die Kategorisierung in den Hintergrund.

Art und Umfang der einzureichenden Dokumentation zur Applikationseinheit sollten sich an den vergleichbaren Änderungstatbeständen für Inhalationsprodukte mit nichtkritischen Wirkstoffzubereitungen orientieren. Darüber hinaus ist zu prüfen, inwieweit die Qualität der enthaltenen kritischen Wirkstoffzubereitung durch die Änderung an der Applikationseinheit beeinflusst wird. Beispielsweise könnte von Interesse sein, ob die Sterilität weiterhin bis zum Ende der Laufzeit oder nach erstmaliger Benutzung gewährleistet werden kann.

An dieser Stelle stößt die Kategorisierungs-Leitlinie [117] an ihre Grenzen. Es gibt keine Möglichkeit, nicht performancerelevante Änderungen an sterilen oder biologisch/ immunologischen Inhalationsprodukten gesondert zu behandeln oder Angaben zur erforderlichen Dokumentation aufzunehmen. Dies kann nur über eine gesonderte Leitlinie erfolgen (siehe Kapitel 8.3).

8.2.2.3 Änderungen der Form oder der Abmessungen produktberührender Bauteile

Bei Änderungen der Form oder der Abmessungen produktberührender Bauteile von Inhalationsprodukten ist von besonderer Bedeutung, ob diese Änderung einen Einfluss auf die Produktperformance hat. Auf Grund der Sonderstellung von Inhalationsprodukten sollte die zuständige Behörde Gelegenheit erhalten, derartige Änderungen vor der Umsetzung in der Praxis zu prüfen. Daher wird in Abb. 8-3 der Vorschlag unterbreitet, die Inhalationsprodukte analog zu den sterilen Arzneimitteln unter B.II.e.4 als eigenständigen Änderungstatbestand aufzunehmen und derartige Änderungen als Typ IB einzustufen.

Performancerelevante Änderungen werden in dieser Gruppe bereits gesondert gelistet und als größere Änderungen vom Typ II eingestuft. Zur Abgrenzung der geringfügigen Änderungen sollte die vorzulegende Dokumentation bei allen Inhalationsprodukten zusätzliche Unterlagen enthalten, die belegen, dass die Produktperformance nicht beeinflusst wird. Hierfür können beispielsweise die Studien der pharmazeutischen Entwicklung (CTD Modul 3.2.P.2) mit dem neuen Behältnis wiederholt werden. Auch die Beibehaltung der bisherigen Spezifikation ist von Bedeutung.

Darüber hinaus kann sich die Änderung der Form beispielsweise von Mundstücken auf die Bedienbarkeit des Inhalationsproduktes auswirken.

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder Verschlusses (Primärverpackung)	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Nicht sterile Arzneimittel	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Die Änderung der Form oder der Abmessungen betrifft einen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials und könnte spürbare Auswirkungen auf die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses haben.			II
c) Sterile Arzneimittel		1, 2, 3, 4	IB
d) Inhalationsprodukte		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Bedingungen

- Keine Änderung an der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung des Behältnisses
- Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.
- Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Verhältnisses zwischen Oberfläche und Inhalt sind Haltbarkeitsstudien entsprechend den einschlägigen Leitlinien angelaufen, die einschlägigen Haltbarkeitsparameter wurden an mindestens zwei (drei bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln) Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet, und dem Antragsteller liegen Haltbarkeitsdaten für mindestens drei (sechs bei biologischen/immunologischen Arzneimitteln) Monate vor. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).

Unterlagen

- Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln), einschließlich einer Beschreibung, detaillierten Zeichnung und der Angabe der Zusammensetzung des Behälters oder Verschlussmaterials sowie ggf. einer überarbeiteten Produktinformation.
 - Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)
 - Bei terminal sterilisierten Produkten sind Revalidierungsstudien durchgeführt worden. Ggf. sind die Nummern der in den Revalidierungsstudien verwendeten Chargen anzugeben.
 - Bei einer Änderung des Kopfraums oder des Verhältnisses zwischen Oberfläche und Inhalt eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind (mit Angabe der betreffenden Chargennummern), und dass, sofern relevant, dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung einer Änderung des Typs IA bzw. der Einreichung einer Änderung des Typs IB die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen, und dass das vorliegende Datenmaterial auf kein Problem hindeutet. Ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und die Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, falls sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten (mit Vorschlag für Abhilfemaßnahmen).
- 5. Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen des derzeitigen und des vorgeschlagenen Bauteils.**

6. **Qualifizierte (ggf. mit Daten belegte) Begründung, dass das geänderte Bauteil keinen Einfluss auf die Produktperformance hat.**
 7. **Nachweis der Gleichwertigkeit des vorgeschlagenen Bauteils mit dem bisherigen im Rahmen von Modul 3.2.P.2.**
 8. **Bewertung der Auswirkungen der Änderung auf die Bedienbarkeit des Inhalationsproduktes.**
-

Abb. 8-3: B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder Verschlusses [117] mit Ergänzungen

Der Vorschlag unterscheidet in Bezug auf die Verfahrensart nicht zwischen Änderungen an der Applikationseinheit und dem eigentlichen Behältnis. Die Vorlage der vorgeschlagenen zusätzlichen Unterlagen kann jedoch entfallen, wenn sie nicht angemessen oder notwendig ist.

8.2.2.4 Änderungen nicht produktberührender Bauteile

Änderungen der Materials und/oder der Abmessungen nicht produktberührender Bauteile der Applikationseinheit sind gemäß der derzeitigen Fassung der Kategorisierungs-Leitlinie [117] geringfügige Änderungen. Das bedeutet, dass sie erst nach ihrer Umsetzung der zuständigen Behörde gemeldet werden müssen. Diese Einstufung ist an die Bedingung geknüpft, dass die Änderung keinen Teil des Verpackungsmaterials betrifft, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.

Grundsätzlich ist die derzeitige Einstufung auch für Inhalationsprodukte geeignet, da die Änderung als Typ IB eingestuft wird, sobald die Bedingung nicht mehr erfüllt wird. Im Hinblick darauf wäre es ratsam, die einzureichende Dokumentation zu erweitern, so dass eine Abschätzung der Auswirkungen der geplanten Änderung erfolgen kann.

Hierfür kann es in Abhängigkeit von dem betroffenen Bauteil ausreichend sein zu erläutern, dass das Bauteil (beispielsweise eine Schutzkappe) vor dem Einsatz des Inhalationsproduktes entfernt wird. Es können aber auch weiterführende Erläuterungen oder sogar Ergebnisse von vergleichenden Prüfungen erforderlich sein, wenn das Bauteil beispielsweise eine spezielle Funktion in der Applikationseinheit erfüllt oder seine Form für die Handhabung durch den Patienten von Bedeutung ist.

Für die Entscheidungsfindung und spätere Beurteilung sind ein Vergleich der bisherigen mit der beantragten Spezifikation und ggf. die Prüfung von Muster hilfreich. Darüber hinaus sollte das geänderte Material dem bisherigen in Bezug auf seine relevanten Eigenschaften, wie beispielsweise

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Durchlässigkeit, Elastizität oder Bruchfestigkeit, zumindest gleichwertig sein, um die bisherige Qualität des Inhalationsproduktes nicht durch die geplante Änderung zu verschlechtern. Zum Beleg kann es ggf. erforderlich sein, einen Teil der Prüfungen der pharmazeutischen Entwicklung (Modul 3.2.P.2) mit dem neuen Bauteil zu wiederholen.

B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-) Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigerzeugnisses nicht in Kontakt kommt (wie Farbe von Nadelschutzkappen, farbige Coderinge auf Ampullen, anderer Nadelschutz (anderer Kunststoff))	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Unterlagen	Verfahrenstyp
a) Änderung, die die Produktinformation berührt	1	1, 2*, 3*, 4*, 5*	IA _{IN}
b) Änderung, die die Produktinformation nicht berührt	1	1, 2*, 3*, 4*, 5*	IA

*** nur für Inhalationsprodukte**

Bedingungen

1. Die Änderung betrifft keinen Teil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses berührt.

Unterlagen

1. Änderung der einschlägigen Abschnitte des Dossiers (vorgelegt im EU-CTD-Format bzw. im Format der Mitteilung an die Antragsteller, Band 6B, bei Tierarzneimitteln) sowie ggf. der überarbeiteten Produktinformation
2. **Ggf. qualifizierte (ggf. mit Daten belegte) Begründung, dass das geänderte Bauteil keinen Einfluss auf die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Fertigerzeugnisses hat.**
3. **Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen des derzeitigen und des vorgeschlagenen Bauteils.**
4. **Ggf. Nachweis der Gleichwertigkeit des vorgeschlagenen Bauteils mit dem bisherigen im Rahmen von Modul 3.2.P.2.**
5. **Ggf. Muster des neuen Bauteils (vgl. NTA, Anforderungen für Muster in den Mitgliedstaaten)**

Abb. 8-4: B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-) Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigerzeugnisses nicht in Kontakt kommt [117] mit Ergänzungen

8.3 Leitlinie über die Dokumentation für Änderungen vom Typ II

8.3.1 Ansatzmöglichkeiten

Änderungen an performancerelevanten Bauteilen und auch ein Austausch der gesamten Applikationseinheit können umfangreiche Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Inhalationsproduktes haben. Daher sind diese Änderungen als größere Änderung vom Typ II einzustufen. Ein Wechsel von einem Eindosen- auf ein Mehrdosenbehältnis fällt nicht unter diese Kategorie, weil dafür gemäß Variations-Verordnung eine Zulassungserweiterung zu beantragen ist.

Bezüglich der Dokumentation für Änderungen an performancerelevanten Bauteilen sind zunächst auch die Unterlagen relevant, die für Änderungen an produktberührenden nicht performance-relevanten Bauteilen vorzulegen sind (siehe Kapitel 8.2.2), einschließlich der Untersuchungen zur Produktperformance. Letztere dienen nun der Ermittlung des tatsächlichen Umfanges der Auswirkungen der geplanten Änderung.

Darüber hinaus ist abzuschätzen, inwiefern sich das therapeutische Profil verändert. Das Spektrum der dafür erforderlichen Untersuchungen reicht je nach Art der Änderung und Indikation von *in vitro* Studien zum Nachweis einer unveränderten pharmazeutischen Charakteristik der Applikationseinheit über Atemwegsmodelle oder Bioäquivalenzstudien bis hin zu neuen klinischen Studien zum Nachweis der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Kapitel 6).

Zur Abklärung, ob die geplante Änderung lediglich eine geringfügige Änderung ist, reichen im ersten Schritt *in vitro* Studien aus. Gibt es *in vitro* Unterschiede zwischen dem bisherigen und dem neuen Inhalationsprodukt, erfolgt die Einstufung als Typ II und es sind die Auswirkungen auf das therapeutische Profil zu prüfen. Ist dies mittels Atemwegsmodellen, Bioverfügbarkeits- oder Pharmakokinetik-Studien möglich und zeigen diese Studien keine Unterschiede zwischen dem bisherigen und dem neuen Inhalationsprodukt, sollten keine weiteren klinischen Studien erforderlich sein. Ansonsten sind zusätzliche klinische Studien durchzuführen.

Jeder Verzicht auf eine klinische Studie ist durch den Antragsteller nachvollziehbar zu begründen und mit Daten zu belegen. Die Entscheidung liegt zunächst in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers. Die abschließende Beurteilung erfolgt aber durch die zuständige Behörde, die bei umfangreichen Änderungen auch frühzeitig eingebunden werden kann. Unterstützend können Leitlinien zu Rate gezogen werden.

Die einzigen offiziellen Empfehlungen für die Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II an Inhalationsprodukten gibt die „Note for Guidance on the Clinical Requirements for

Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents“ (CPMP/EWP/239/95 final) [14]. Diese entspricht jedoch erstens nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis (siehe Kapitel 6), zweitens gilt sie nicht für alle Inhalationsprodukte und drittens adressiert sie in erster Linie die klinischen Daten und lässt die Performanceparameter unberücksichtigt. Daher erscheint es angebracht, eine neue Leitlinie zu entwickeln, die den aktuellen Ansprüchen an Inhalationsprodukte gerecht wird.

Darüber hinaus gibt es die Leitlinie zur Stabilitätsprüfung bei Änderungsanzeigen CPMP/QWP/576/96 [88]. Diese gilt für alle Arzneimittel unabhängig von der Darreichungsform.

Ziel der neuen Leitlinie sollte es sein, die Gleichstellung der Typ II Änderungen topischer Arzneimittel mit Neuzulassungen zu beseitigen und stattdessen gezielt Änderungstatbestände zu definieren, bei denen ein Nachweis der therapeutischen Äquivalenz unumgänglich ist. Darüber hinaus sollten Empfehlungen zum Umfang der einzureichenden Dokumentation enthalten sein.

Für die Aktualisierung der Empfehlungen für größere Änderungen an Inhalationsprodukten gibt es verschiedene Ansatzpunkte. Jeder dieser Ansätze hat seine Vor- und Nachteile. Die Auswahl des geeigneten Ansatzes hängt daher von der Intention ab, die mit der zukünftigen Leitlinie verfolgt werden soll.

Einige Beispiele für mögliche Modernisierungsansätze sind in Abb. 8-5 aufgeführt.

1. Weiterführung des Themas der bisherigen Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] zu klinischen Anforderungen an lokal applizierte lokal wirkende Arzneimittel mit bekannten Bestandteilen
2. Erstellung einer allgemeinen Leitlinie zur Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II an zugelassenen Arzneimitteln
3. Erstellung einer speziellen Leitlinie zur Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II an Inhalationsprodukten

Abb. 8-5: *Ansatzmöglichkeiten für eine Modernisierung der CPMP/EWP/239/95 final*

Ansatz 1 würde eine klassische Überarbeitung der bisherigen Leitlinie (CPMP/EWP/239/95 final) [14] unter Beibehaltung ihres bisherigen Geltungsbereiches (alle lokal applizierten und lokal wirkenden Arzneimittel) darstellen. Damit wären sowohl die klinischen Anforderungen an Neuzulassungen als auch größere Änderungen für alle topischen Arzneimittel erfasst. Die systemischen Inhalationsprodukte und die Dokumentation zum präklinischen und chemisch-pharmazeutischen Teil des Zulassungsdossiers blieben jedoch unberücksichtigt und müssten gesondert behandelt werden.

Ansatz 2 orientiert sich an der Leitlinie zur Stabilitätsprüfung bei Änderungsanzeigen CPMP/QWP/576/96 [88] und wäre somit sehr umfangreich und auf alle Darreichungsformen und Änderungstatbestände anzuwenden. Es gäbe Überlappungen mit der Leitlinie zu Stabilitätsprüfungen bei Änderungsanzeigen. Die bisherige Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] würde nur zu einem Teil ersetzt werden. Bezüglich der Anforderungen an die Neuzulassung von lokalen Arzneiformen müsste eine separate Leitlinie erstellt werden.

Die im **Ansatz 3** entstehende Leitlinie wäre sehr speziell ausschließlich an Inhalationsprodukte gerichtet und daher weniger umfangreich. Sie hätte den Vorteil, dass sowohl lokal als auch systemisch wirkende Inhalationsprodukte erfasst werden würden. Andere lokale Darreichungsformen und andere Änderungstatbestände sowie Neuzulassungen wären nicht abgedeckt. Es wäre möglich, jedoch nicht ratsam, die bekannten geringfügigen Änderungen vom Typ IA und IB zusätzlich aufzunehmen, da es dann Überschneidungen mit der Kategorisierungs-Leitlinie [117] gäbe. Im Vergleich zu den beiden alternativen Leitlinien scheint es so, dass eine derartige Leitlinie den geringsten Aufwand in ihrer Erstellung bedeuten würde und sich relativ problemlos in die derzeitige regulatorische Landschaft integrieren könnte, da sie zum größten Teil die bisher existierenden Leitlinien ergänzt. Sie würde jedoch die bisherige Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14] (ebenso wie die Leitlinie nach Ansatz 2) nur zu einem Teil ablösen, so dass für die anderen Aspekte eine separate Leitlinie erstellt werden müsste.

In Abschätzung der oben genannten Vor- und Nachteile erscheint der Ansatz 2 als die Variante, die dem Zulassungsinhaber langfristig das wertvollste Hilfsmittel in die Hand geben könnte. Mit ihr ist es nicht mehr erforderlich, bei einer anstehenden größeren Änderung vom Typ II im Dschungel der relevanten Leitlinien nach den passenden zu suchen. Es gibt genau ein Dokument, in dem alle Änderungstatbestände der Kategorisierungs-Leitlinie und die dazu gehörigen Anforderungen aufgeführt werden. Darüber hinaus können auch Fälle benannt werden, in denen die Einstufung auf Grund der umfangreichen Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgt. Dabei ist es selbstverständlich, dass auf bereits gültige Leitlinien verwiesen werden kann,

so dass die neue Leitlinie zum Teil einen Mantel-Charakter bekommt. Dennoch wird die Erstellung einer derartigen umfangreichen Leitlinie in Bezug auf ihren Arbeitsaufwand sicherlich vergleichbar mit der Kategorisierungs-Leitlinie sein, so dass diese Variante eher als langfristige Option angesehen werden muss. Ansatz 1 dagegen bietet dem Zulassungsinhaber nicht den erhofften Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Leitlinie CPMP/EWP/239/95 [14], da er lediglich die klinische Dokumentation umfasst. Folglich ist der Ansatz 3 zu bevorzugen, der als „Schmalspur-Leitlinie“ eher die Chance hat, zeitnah verabschiedet zu werden. Die Erstellung einer Mantel-Leitlinie nach Ansatz 2 bleibt dabei weiterhin möglich.

Ausgehend von den obigen Überlegungen enthält das nachfolgende Kapitel einen Vorschlag für einen ersten Entwurf einer Leitlinie nach Ansatz 3. Darin werden alle Typ II-Änderungstatbestände der Kategorisierungsleitlinie [117] vollständig aufgelistet, unabhängig davon, ob die Applikationseinheit betroffen ist oder nicht. Die Nummerierung stimmt mit der Nummerierung der Kategorisierungs-Leitlinie überein. Die Tatbestände für geringfügige Änderungen sind für den Leitlinien-Vorschlag nicht relevant und wurden folglich weggelassen. Daher erscheint die Nummerierung lückenhaft. Die Beschreibung der Änderungstatbestände wurde in der vorliegenden Arbeit zum besseren Verständnis wortwörtlich übernommen, sollte jedoch bei einem späteren offiziellen Entwurf weggelassen werden.

8.3.2 Entwurf einer Leitlinie zur Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II an Inhalationsprodukten

Erläuterungen:

Im Folgenden wird der Vorschlag für die Leitlinie dargestellt. Der Haupttext ist daher englischsprachig verfasst. Nicht zum Text gehörende Erläuterungen werden in separaten Kästen hervorgehoben. Der Leitlinienvorschlag enthält Textbausteine, die wortwörtlich aus der Kategorisierungs-Leitlinie [117] übernommen wurden, wie beispielsweise Änderungstatbestände und Formulierungen zur erforderlichen Dokumentation, von geringfügigen Änderungstatbeständen, die auf Typ II Änderungen übertragbar sind. Diese sind zur besseren Lesbarkeit nicht gemäß den in dieser Arbeit ansonsten verwendeten Zitierregeln hervorgehoben, sondern lediglich schattiert. Die Originalformatierung (fett/ kursiv) wird beibehalten.

Stellenweise sind inhaltliche Anpassungen oder Ergänzungen der ursprünglichen Texte erforderlich. Diese sind nicht schattiert und werden zum besseren Erkennen außerdem **fett** hervorgehoben, wenn sie sich innerhalb eines schattierten Textes befinden.

Wie bereits erwähnt werden in dem Leitlinien-Vorschlag aus Gründen der Vollständigkeit auch Änderungstatbestände gelistet, die nicht die Applikationseinheit betreffen. Die dafür erforderliche Dokumentation kann nachträglich im Rahmen der Erstellung eines offiziellen Entwurfes durch die QWP der EMA ergänzt werden, ist jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Title

Note for Guidance on the Dossier Requirements for Type II Variations on Orally Inhaled Products

Objective

The purpose of this guideline is to outline the additional documents which have to be provided in case of type II variations of inhalation products which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product concerned.

Scope

For each application for a type II variation the relevant section(s) of the dossier should be revised.

In addition specific supporting data depending on the specific nature of the change may be required. This guideline gives recommendations for the content of the supporting data. When applicable, reference is made to the specific scientific guidelines.

Erläuterungen:

Gemäß Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [67] und Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG [68] sind bei Änderungen an Arzneimitteln grundsätzlich alle betroffenen Dokumente des Zulassungsdossiers zu aktualisieren (siehe Kapitel 5.2). Darüber hinaus sind in Abhängigkeit von der Art der beabsichtigten Änderung ergänzende Unterlagen erforderlich, die eine qualifizierte Beurteilung durch die zuständige Behörde ermöglichen. Für einige Änderungstatbestände, wie beispielsweise Änderungen der Haltbarkeit, gibt es bereits spezielle Leitlinien über die Art und den Umfang, der vorzulegenden Dokumentation. In diesem Fall wird auf die bereits existierenden Leitlinien verwiesen.

Legal basis

This guideline applies to variation applications in accordance with the Commission Regulation (EC) No 1234/2008 as amended.

This guideline should be read in conjunction with the Annex I of Directive 2001/83/EC as amended, as well as European and ICH guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products including those on:

- CPMP/QWP/576/96 Rev 1, Note for Guidance on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation; May 2005
- EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Q 8), Note for Guidance on Pharmaceutical Development; Nov 2008
- EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 final; Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products; 2006

Erläuterungen:

Weitere Leitlinien können in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Topic of major changes***Active Substance (B.I)***

B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control sites) of the active substance, where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier

- b) Introduction of a new manufacturer of the active substance that is supported by an ASMF
- c) The proposed manufacturer uses a substantially different route of synthesis or manufacturing conditions, which may have a potential to change important quality characteristics of the active substance, such as qualitative and/or quantitative impurity profile requiring qualification, or physico-chemical properties impacting on bioavailability.
- d) New manufacturer of material for which an assessment is required of viral safety and/or TSE risk
- e) The change relates to a biological active substance or a starting material/reagent/intermediate used in the manufacture of a biological/immunological product.

B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of the active substance

- b) Substantial change to the manufacturing process of the active substance which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product.
- c) The change refers to a biological/immunological substance or use of a different chemically derived substance in the manufacture of a biological/immunological medicinal product and is not related to a protocol.
- d) The change relates to a herbal medicinal product and there is a change to any of the following: geographical source, manufacturing route or production.

B.I.a.3 Change in batch size (including batch size ranges) of active substance or intermediate

- c) The change requires assessment of the comparability of a biological/immunological active substance.

B.I.a.4 Change to in-process tests or limits applied during the manufacture of the active substance

- d) Widening of the approved in-process test limits, which may have a significant effect on the overall quality of the active substance
- e) Deletion of an in-process test which may have a significant effect on the overall quality of the active substance

B.I.b.1 Change in the specification parameters and/or limits of an active substance, starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance

- e) Deletion of a specification parameter which may have a significant effect on the overall quality of the active substance and/or the finished product
- f) Change outside the approved specifications limits, range for the active substance
- g) Widening of the approved specifications limits for, starting materials/intermediates, which may have a significant effect on the overall quality of the active substance and/or the finished product

B.I.b.2 Change in test procedure for active substance or starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance

- d) Change (replacement) to a biological/immunological/immunochemical test method or a method using a biological reagent for a biological active substance. e.g. peptide map, glyco-map, etc.

Erläuterungen:

Bei größeren Änderungen am Wirkstoff von Inhalationsprodukten sind vor allem die Auswirkungen auf die Produktperformance von Interesse. Diese können analog den Auswirkungen der Änderungen an der Applikationseinheit geprüft werden. Die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels kann durch Änderungen am Wirkstoff ebenfalls verändert werden. Änderungen am Wirkstoff von Inhalationsprodukten sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Description and composition (B.II.a))

B.II.a.3 Changes in the composition (excipients) of the finished product

- a) *Changes in components of the flavouring or colouring system*
 - 3. Biological veterinary medicinal products for oral use for which the colouring or flavouring agent is important for the uptake by target animal species
- b) *Other excipients*
 - 2. Qualitative or quantitative changes in one or more excipients that may have a significant impact on the safety, quality or efficacy of the medicinal product.
 - 3. Change that relates to a biological/ immunological product
 - 4. Any new excipients that includes the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data or TSE risk.
 - 5. Change that is supported by a bioequivalence study.

Erläuterungen:

Änderungen der Zusammensetzung können Auswirkungen auf die Produktperformance oder Haltbarkeit von Inhalationsprodukten haben. Änderungen der Zusammensetzung von Inhalationsprodukten sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Manufacture (B.II.b))

B.II.b.1 Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product

- c) Site where any manufacturing operation(s) take place, except batch release, batch control, and secondary packaging, for biological/immunological medicinal products.
- d) Site which requires an initial or product specific inspection

B.II.b.2 Change to batch release arrangements and quality control testing of the finished product

3. Including batch control/testing for a biological/immunological product and one of the test methods performed at that site is a biological/immunological/immunochemical method.

B.II.b.3 Change in the manufacturing process of the finished product

- b) Substantial changes to a manufacturing process that may have a significant impact on the quality, safety and efficacy of the medicinal product
- c) The product is a biological/immunological medicinal product and the change requires an assessment of comparability.
- d) Introduction of a non-standard terminal sterilisation method
- e) Introduction or increase in the overage that is used for the active substance

B.II.b.4 Change in the batch size (including batch size ranges) of the finished product

- c) The change requires assessment of the comparability of a biological/immunological medicinal product.
- d) The change relates to all other pharmaceutical forms manufactured by complex manufacturing processes

B.II.b.5 Change to in-process tests or limits applied during the manufacture of the finished product

- d) Deletion of an in-process test which may have a significant effect on the overall quality of the finished product
- e) Widening of the approved IPC limits, which may have a significant effect on overall quality of the finished product

Erläuterungen:

Eine Änderung der Herstellung des Fertigarzneimittels kann Auswirkungen auf die Produktperformance oder Stabilität haben. Änderungen der Herstellung sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Control of excipients (B.II.c)**B.II.c.1 Change in the specification parameters and/or limits of an excipient**

- d) Change outside the approved specifications limits range
- e) Deletion of a specification parameter which may have a significant effect on the overall quality of the finished product

B.II.c.2 Change in test procedure for an excipient

- c) Replacement of a biological/ immunological/ immunochemical test method or a method using a biological reagent

B.II.c.3 Change in source of an excipients or reagent with TSE risk

- b) Change or introduction of a TSE risk material or replacement of a TSE risk material from a different TSE risk material, not covered by a TSE certificate of suitability

B.II.c.4 Change in synthesis or recovery of a non-pharmacopoeial excipients (when described in the dossier)

- b) The specifications are affected or there is a change in physico-chemical properties of the excipients which may affect the quality of the finished product.
- c) The excipient is a biological/immunological substance

Erläuterungen:

Eine Änderung der Eigenschaften der Hilfsstoffe kann Auswirkungen auf die Produktperformance oder Stabilität haben. Derartige Änderungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Control of finished product (B.II.d)

B.II.d.1 Change in the specification parameters and/or limits of the finished product

- e) Change outside the approved specifications limits range
- f) Deletion of a specification parameter which may have a significant effect on the overall quality of the finished product

B.II.d.2 Change in test procedure for the finished product

- c) Replacement of a biological/ immunological/ immunochemical test method or a method using a biological reagent.

B.II.d.3 Variations related to the introduction of real-time release or parametric release in the manufacture of the finished product

Erläuterungen:

Änderungen der Spezifikation des Fertigarzneimittels können auch durch Änderungen an der Applikationseinheit bedingt werden. Daher erfolgt an entsprechender Stelle ein Verweis auf diesen Änderungstatbestand. Darüber hinaus gehende Änderungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Container closure system (B.II.e)**B.II.e.1 Change in immediate packaging of the finished product**

a) Qualitative and quantitative composition

3. Sterile medicinal products and biological/ immunological medicinal products.

Documentation: 1, 2, 3, 4, 5, 9

4. The change relates to a less protective pack where there are associated changes in storage conditions and/or reduction in shelf life.

Documentation: 1, 2, 4, 6

b) Type of container

2. Sterile medicinal products and biological/ immunological medicinal products

Documentation: 1, 2, 3, 4, 5

B.II.e.4 Change in shape or dimensions of the container or closure (immediate packaging)

b) The change in shape or dimensions concerns a fundamental part of the packaging material, which may have a significant impact on the delivery, use, safety or stability of the finished product

Documentation: 1, 2, 3, 4, 6, 9

B.II.e.5 Change in pack size of the finished product

c) Change in the fill weight/fill volume of sterile multidose (or single-dose, partial use) parenteral medicinal products, and biological/immunological multidose parenteral medicinal products.

Documentation: 1, 5, 7

B.II.e.7 Change in supplier of packaging components or devices (when mentioned in the dossier)

c) Any change to suppliers of spacer devices for metered dose inhalers

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Documentation: 1, 2, 4, 8, 9
Unlisted changes in container closure system that may have a significant impact on the delivery, use or safety of the finished product Documentation: 1, 2, 3, 4, 5, 9
Unlisted changes in container closure system that may have a significant impact on the stability of the finished product Documentation: 1, 2, 3, 6

Erläuterungen:

Es werden zunächst die Änderungstatbestände aufgeführt, die namentlich in der Kategorisierungs-Leitlinie [117] gelistet sind. Darüber hinaus können auch weitere Änderungen als größere Änderungen vom Typ II eingestuft werden, wenn sie umfangreiche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Unbedenklichkeit des Arzneimittels haben. Diese werden für den vorliegenden Leitlinien-Vorschlag unterschieden in Änderungen, die Auswirkungen auf das therapeutische Profil haben können und Änderungen zur Stabilität, bei denen keine Auswirkungen auf das therapeutische Profil zu erwarten sind. Entsprechend unterscheidet sich die vorzulegende Dokumentation.

Documentation:

- 1 Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate), including a description detailed drawing and information about the composition of the container or closure material and including a revised product information if appropriate.
Comparative table of the current and proposed immediate packaging specifications, if applicable.
- 2 Samples of the new container/ closure where applicable (see NTA, Requirements for samples in EN 51 EN the Member States).
- 3 Appropriate data on the new packaging (comparative data on permeability e.g. for O₂, CO₂ moisture).

4 Update of the pharmaceutical development studies and proof of similarity.

Where appropriate, proof must be provided that no interaction between the content and the packaging material occurs (e.g. no migration of components of the proposed material into the content and no loss of components of the product into the pack), including confirmation that the material complies with relevant pharmacopoeial requirements or legislation of the Union on plastic material and objects in contact with foodstuffs.

- 5 A declaration that the required stability studies have been started under ICH conditions (with indication of the batch numbers concerned) and that, as relevant, the required minimum satisfactory stability data were at the disposal of the applicant at time of implementation and that the available data did not indicate a problem. Assurance should also be given that the studies will be finalised and that data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).
- 6 The results of stability studies that have been carried out under ICH conditions (**accelerated and long term**), on the relevant stability parameters, on at least **three** pilot or industrial scale batches, covering a minimum period of **6** months, and an assurance is given that these studies will be finalised, and that data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).
- 7 Justification for the new/remaining pack-size, showing that the new/remaining size is/are consistent with the dosage regimen and duration of use as approved in the summary of product characteristics
- 8 For devices for medicinal products for human use, proof of CE marking.

Erläuterungen:

Die Forderungen zur Dokumentation bei Änderungen von Typ II gehen aus von den Forderungen der Kategorisierungs-Leitlinie [117] zu den Änderungstatbeständen B.II.e.1-7. (allgemeine Änderungen am Primärpackmittel). So weit es ging wurden die Textbausteine direkt übernommen und an die speziellen Forderungen für Applikationseinheiten angepasst.

Die Forderung nach einer Überarbeitung der pharmazeutischen Entwicklung und der Nachweis der Gleichwertigkeit der bisherigen und der neuen Applikationseinheit wurde zusätzlich aufgenommen, jedoch nicht im Punkt 1 (Dossieraktualisierung) benannt, sondern separat im Punkt 4. Der Punkt 4 wurde anstelle des Punktes 1 gewählt, um die Bedeutung der Verträglichkeit des Materials der Applikationseinheit mit der enthaltenen Wirkstoffzubereitung besonders hervorzuheben.

Die Forderungen zur Stabilitätsprüfung bei Typ II-Änderungen gehen weiter als die Forderungen der Kategorisierungs-Leitlinie 117 zu geringfügigen Änderungen. Sie wurden der Leitlinie CPMP/QWP/576/96 Rev. 1 [91] entnommen, die besagt:

„In case of a change to the immediate packaging of the finished product the following approach may be considered as acceptable:

In the case of less protective packaging or when a risk of interaction occurs, mainly for semi-solid or liquid dosage forms, comparative stability data are required using accelerated and long term testing conditions of six months duration on three pilot scale batches of the finished product.” [91]

Die Leitlinie CPMP/QWP/576/96 Rev. 1 [91] nimmt Trockenpulver-Inhalatoren von ihren umfangreichen Vorgaben aus. Sobald sich jedoch die Änderungen eines Bauteils der Applikationseinheit auf die Haltbarkeit auswirkt, müssen auch an Trockenpulver-Inhalatoren entsprechende Studien durchgeführt werden. Daher unterscheidet der vorliegende Leitlinien-Vorschlag nicht nach festen, halbfesten oder flüssigen Darreichungsformen.

- 9 Justification, that the change does not have a negative effect on the therapeutic profile on the basis of appropriate *in vitro* data, *in vivo* data and/or clinical studies. For further information see Annex 1

Erläuterungen:

Für Änderungen an performancerelevanten Bauteilen ist es notwendig nachzuweisen, dass die geplante Änderung sich nicht negativ auf das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil auswirkt. Hierfür bietet es sich an, nach dem im Kapitel 6.4 entwickelten Stufenplan (siehe Abb. 6-3) vorzugehen. Da eine ausführliche Erläuterung dazu den Rahmen der Tabelle sprengen würde, wird diese in dem vorliegenden Leitlinien-Vorschlag in den Annex 1 ausgelagert.

Stability (B.II.f)

B.II.f.1 Change in the shelf-life or storage conditions of the finished product

- b) Extension of the shelf life of the finished product
- 4. Extension of the shelf-life based on extrapolation of stability data not in accordance with ICH guidelines (Note: Extrapolation not applicable for biological/immunological medicinal product.)
- c) Change in storage conditions for biological medicinal products, when the stability studies have not been performed in accordance with an approved stability protocol

For further details see Note for Guidance on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation CPMP/QWP/576/96 Rev 1.

Design Space (B.II.g)

For further details see Note for Guidance on Pharmaceutical Development EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Q 8).

Medical Devices (B.IV)

B.IV.1 Change of a measuring or administration device

- a) *Addition or replacement of a device which is not an integrated part of the primary packaging*

3. Spacer device for metered dose inhalers
 - c) Addition or replacement of a device which is an integrated part of the primary packaging

Erläuterungen:

Eine Änderung des zu verwendenden Spacers kann Auswirkungen auf die Produktperformance haben. Derartige Änderungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Safety, Efficacy, Pharmacovigilance Changes (C.)

C.I.1 Change in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet following a procedure in accordance with Article 30 or 31 of Directive 2001/83/EC or Article 34 or 35 of Directive 2001/82/EC (referral procedure)

- c) The medicinal product is not covered by the defined scope of the referral but the change implements the outcome of the referral with new additional data submitted by the MAH

C.I.2 Change in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product.

- b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH (e.g. comparability)

C.I.3 Implementation of change(s) requested by the EMEA/National Competent Authority following the assessment of an Urgent Safety Restriction, class labelling, a Periodic Safety Update report, Risk Management Plan, Follow Up Measure/Specific Obligation, data submitted under Article 45/46 of Regulation (EC) No 1901/2006, or amendments to reflect a competent authority Core SPC

- b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH

C.I.4 Variations related to significant modifications of the Summary of Product Characteristics due in particular to new quality, pre-clinical, clinical or pharmacovigilance data

C.I.5 Change in the legal status of a medicinal product for centrally authorised products

b) All other legal status changes

C.I.6 Change(s) to therapeutic indication(s)

a) Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one

Erläuterungen:

Derartige Änderungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden daher in diesem Rahmen nicht näher betrachtet. Die entsprechenden Vorgaben können später in dem offiziellen Leitlinienentwurf ergänzt werden.

Annex 1

Justification that a change in the container closure system does not have a negative effect on the therapeutic profile

If a change is classified as type II owing to the critical finished product formulation or its affect on the stability of the finished product (B.II.e.1.a.3) a sound written argumentation might be appropriate justifying that the change does not influence the performance of the inhalation product.

If a written argumentation is not suitable the subsequent schedule should be followed.

Erläuterungen:

Nachfolgend wird der in Kapitel 6.4 entwickelte Stufenplan (siehe Abb. 6-3) in dem Leitlinienvorschlag umgesetzt.

1. In vitro data

The therapeutic profile is regarded as unchanged if the relevant pharmaceutic parameters and the handling of the inhalation product remain unchanged. The relevant parameters are:

Parameter	Equivalence criteria
Particle size profile	not more than 15 % difference, confidence interval 90 %, stage by stage comparison
Delivered dose	not more than 15 % difference
Kinetics of the aerosol particles (including inhaled volume)	not more than 15 % difference
Impurity profile of the finished product formulation	no increase of impurities
Resistance to air flow (passive inhalation products only)	not more than 15 % difference
Drug delivery rate	not more than 15 % difference

The testing should be performed on at least three batches of the new and three batches of the old inhalation product.

Erläuterungen:

Die Grenzwerte für das Partikelgrößenprofil, die abgegebene Dosis, das inhalierbare Volumen, und den Luftwiderstand entstammen der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106]. Da für die abgegebene Dosis Abweichungen von bis zu 15 % toleriert werden, erscheint es logisch, diesen Grenzwert auch auf den Parameter „Drug delivery rate“ anzuwenden.

The impurity profile of the finished product formulation should meet the approved specification if possible. If a new material is used the results of the extractable and leachable studies should be evaluated to detect potential new impurities. If new impurity limits are necessary toxicological evaluation should be provided.

The new container closure system might also affect the stability and robustness of the inhalation product. Appropriate data in comparison to the approved device should be provided. The Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 final should be addressed.

Erläuterungen:

Für das Verunreinigungsprofil, die Stabilität und die Robustheit ist es nicht sinnvoll, Akzeptanzgrenzen in diesem Leitlinienentwurf zu definieren. Das Verunreinigungsprofil ist Bestandteil der Spezifikation. Wird diese weiterhin eingehalten und gibt es keine Anhaltspunkte für zusätzliche Verunreinigungen, die mit der validierten Methode nicht detektierbar sind, sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Steigen die Verunreinigungen an, sind die neuen Akzeptanzgrenzen hinsichtlich ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit zu bewerten.

Potentielle neue Verunreinigungen sind dann abzuklären, wenn ein geändertes Material zum Einsatz kommt und mit erhöhten Wechselwirkungen zu rechnen ist.

Bezüglich der Robustheit bietet es sich an, die Prüfungen aus der pharmazeutischen

Entwicklungsphase zu wiederholen. Dafür gilt die Leitlinie „Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products“ EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 final [20].

2. Bioequivalence study

If the *in vitro* data can not prove an unchanged therapeutic profile or if the handling of the inhalation product is changed the applicant may initiate a pulmonary deposition study or a pharmacodynamic study to demonstrate bioequivalence. For further details the note for guidance CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 should be consulted. Suitable and validated surrogates might be appropriate.

Erläuterungen:

Im zweiten Schritt kann der Antragsteller eine Bioverfügbarkeitsstudie initiieren. Die Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] gibt detaillierte Vorgaben für Inhalationsprodukte zur Behandlung von COPD und Asthma bei Erwachsenen sowie Asthma bei Kindern und Jugendlichen. An dieser Stelle können nachträglich auch zukünftige Leitlinien der Efficacy Working Party zu anderen Indikationen aufgenommen werden. Bis dahin hat der Antragsteller bei diesen Inhalationsprodukten selbst zu entscheiden, welches Studiendesign er wählt.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, validierte *in vivo/in vitro* Korrelationen oder Atemwegsmodelle zu verwenden. Diese Möglichkeit räumt die Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106] für Bezug nehmende Neuzulassungen ein. Daher liegt es nahe, diese Option auch für Änderungsanzeigen zu akzeptieren.

3. Clinical efficacy study

Therapeutic equivalence demonstrated by means of appropriate clinical studies using well-validated study designs and comparing the test product with the reference product, becomes mandatory when equivalence is not shown *in vitro* according to the criteria provided in section 1 above and is not shown convincingly by investigation of pulmonary deposition and systemic safety as discussed in section 2 above.

Erläuterungen:

Bei Änderungsanzeigen muss unbedingt sichergestellt werden, dass sich das betroffene Inhalationsprodukt hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht verändert. Das bedeutet, wenn nicht mittels *in vitro* Daten oder über Bioäquivalenzstudien gezeigt werden kann, dass Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unverändert bleiben, sind klinische Wirksamkeitsstudien unumgänglich.

Eine entsprechende Aussage findet man in der der Leitlinie CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 [106]. Daher wurde dieser Textbaustein bis auf die Verweise (Abweichungen sind **fett** gedruckt.) wortwörtlich übernommen.

8.3.3 Vorteile einer Überarbeitung der Rechtslage

Bestehen beim Antragsteller Unsicherheiten im Umgang mit bestimmten Änderungsanzeigen, so kann es dazu führen, dass er grundsätzlich immer von Maximalforderungen ausgeht, die zu erfüllen sind, auch wenn es vielleicht gar nicht nötig wäre. Im ungünstigsten Fall hat das zur Folge, dass ein Teil der möglichen Änderungen aus diesem Grund gar nicht erst in Betracht gezogen wird und somit die betroffenen Inhalationsprodukte veralten. Generell geht die Durchführung und Bewertung überflüssiger Studien zu Lasten der Effektivität und Effizienz des Antragstellers und der zuständigen Behörde.

Die Ergänzung der Kategorisierungs-Leitlinie und der Entwurf für eine Leitlinie zur erforderlichen Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II bringen sowohl dem Zulassungsinhaber als auch der zuständigen Behörde Sicherheit und Erleichterungen im Umgang mit Inhalationsprodukten. Es müssen nicht mehr hilfsweise Leitlinien zu Rate gezogen werden, die zu einem anderen Zweck erstellt wurden und deshalb den tatsächlich erforderlichen Umfang der einzureichenden Dokumentation verfälschen.

Steht frühzeitig fest, welchen Anforderungen die einzureichende Dokumentation genügen muss, steigen bereits bei Antragstellung die Chancen, dass die Anforderungen auch erfüllt werden. Dadurch sind weniger Rückfragen durch die Behörde erforderlich, und es werden Arbeitskraft und Zeit gespart.

Der Antragsteller kann die erforderlichen Studien bereits im Vorfeld nach seinem eigenen Terminplan durchführen und muss sie nicht unter Zeitdruck im Rahmen des Variations-Verfahrens nachholen.

Die Verfahren können eher abgeschlossen werden, und die Umsetzung beim Antragsteller kann eher erfolgen. Das gesamte Prozedere wird für ihn besser kalkulierbar.

Im Idealfall sinkt durch die oben genannten Vorteile die Hemmschwelle, derartige Änderungen überhaupt in Betracht zu ziehen. Der technische Fortschritt wird erleichtert. Davon wiederum profitieren die Patienten.

9 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation thematisiert die Notwendigkeit klinischer Studien bei technischen Änderungen an Applikationseinheiten von Inhalationsprodukten. Klinische Studien sind alle am Menschen durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und/oder Pharmakokinetik von Prüfpräparaten. Entsprechend der aktuellen Variations-Verordnung (EG)Nr. 1234/2008 und ihrer Kategorisierungs-Leitlinie sind für geringfügige Änderungen vom Typ IA, IA_{IN} und IB keine klinischen Studien erforderlich. Bezüglich der einzureichenden Dokumentation für größere Änderungen vom Typ II sind dort keine detaillierten Vorgaben zu finden. Demzufolge hat der Zulassungsinhaber die spezifischen EMA-Leitlinien zu Rate zu ziehen. Für Inhalationsprodukte mit lokaler Wirkung gilt die "Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents" (CPMP/EWP/239/95 final) aus dem Jahr 1995. Diese fordert für jede Art von Typ II Variations den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz. Dafür werden grundsätzlich klinische Studien erwartet, die Vorlage validierter Alternativen wird jedoch nicht ausgeschlossen.

Die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 final wurde seit ihrer Verabschiedung 1995 nicht mehr aktualisiert und entspricht daher nicht mehr dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Darüber hinaus passt sie nicht mehr ohne Weiteres in das derzeitige regulatorische Gefüge. Die gültige Variations-Verordnung und ihre Kategorisierungs-Leitlinie benennen unter anderem auch Änderungstatbestände, die auf Grund ihrer umfangreichen Auswirkungen auf die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels oder auf Grund der enthaltenen Wirkstoffzubereitung als Typ II eingestuft werden. Änderungen des therapeutischen Profils sind bei derartigen Änderungen eher nicht zu erwarten. Die Forderung der Leitlinie nach dem Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz mittels klinischer Studien ist in diesem Fall unangemessen.

Darüber hinaus steht dem Zulassungsinhaber eine große Vielfalt an *in vitro* Methoden zur Bestimmung des pharmazeutischen Profils zur Verfügung, die es zum Zeitpunkt des In-Kraft-Tretens der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 final nicht gab. Dazu gehören die Bestimmung der Partikelgrößencharakteristik, der Charakteristik der abgegebenen Dosis, der Aerosol-Kinetik, der Performance, der Stabilität und der Robustheit des Inhalationsproduktes. Diese pharmazeutischen Parameter sind sehr gut geeignet, die Auswirkungen von Änderungen an der Applikationseinheit abzuschätzen.

Folglich könnte bei größeren Änderungen nach einem Stufenplan vorgegangen werden. Zunächst wird die pharmazeutische Charakteristik bestimmt. Zeigen sich hier potentielle Auswirkungen auf das therapeutische Profil, können je nach Bedarf Studien an Atemwegsmodellen oder Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt werden. Zeigen auch diese nicht die gewünschte Äquivalenz müssen klinische Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durchgeführt werden.

Stufenplan

Schritt 1: Vergleichende in vitro Studien

Der Nachweis von *in-vitro*-Äquivalenz ist ausreichend zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz, wenn die Änderung an der Applikationseinheit die einzige vorgenommene Änderung ist und somit alle anderen Einflussparameter ausgeschlossen werden können und wenn sich die Bedienbarkeit nicht ändert.

Schritt 2: Bioäquivalenzstudien

Bioäquivalenzstudien werden zusätzlich durchgeführt, wenn die Voraussetzungen für eine *in vitro* Äquivalenz nicht gegeben sind, die *in vitro* Studien kein befriedigendes Ergebnis liefern oder sich die Bedienbarkeit ändert.

Schritt 3: Vergleichende Wirksamkeitsstudien

Vergleichende Wirksamkeitsstudien werden durchgeführt, wenn auch die Bioäquivalenzstudien kein befriedigendes Ergebnis liefern.

Mit Hilfe einer statistischen Auswertung der publizierten Studien zur Bioverfügbarkeit von Inhalationsprodukten wird untersucht, ob derartige Studien geeignet sind, die therapeutische Äquivalenz nachzuweisen, oder ob die inter-individuellen Schwankungen dafür zu groß sind. Die Auswertung bestätigt, dass mit einer starken inter-individuellen Streuung gerechnet werden muss, aber ein beträchtlicher Anteil der Studien von insgesamt 67 % (59 von 88 Studien) zeigt Variabilitäten von kleiner als 30 %. Dabei ist der Mittelwert der Variabilität der Studien zur Plasmaspiegelbestimmung mit 33,7 % höher als der Mittelwert der Variabilität der Depositionsstudien mit 22,2 %. Die statistische Auswertung zeigt auch, dass es große Unterschiede in den

Variabilitäten der einzelnen ausgewerteten Studien und zwischen den einzelnen Szenarien bzw. Armen einer Studie gibt.

In der Gesamtbetrachtung wird deutlich, dass Depositionsstudien an Atemwegsmodellen im Mittel die niedrigste Variabilität und Studien zur Plasmaspiegelbestimmung an Probanden im Mittel die höchste Variabilität haben. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass es in Abhängigkeit von der Art der Studie unterschiedliche Faktoren gibt, die das Ergebnis beeinflussen und die Variabilität der Ergebnisse mit der Anzahl Einflussfaktoren steigt.

Je größer die Variabilität einer Studie ist, desto größer ist die Gefahr, dass die Auswirkungen der Applikationseinheit durch die hohe inter-individuelle Variabilität überlagert werden und somit nicht mehr detektierbar sind. Vor diesem Hintergrund sollte es im Sinne einer repräsentativen und aussagekräftigen Datenerhebung sein, nur die unvermeidlichen Einflussfaktoren zu tolerieren und alle anderen auszuschalten. Gerade bei der Beurteilung von technischen Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten ist es daher sinnvoll, mit Studien zu beginnen, die eine möglichst geringe Anzahl von Einflussfaktoren haben, die nicht auf die geänderte Applikationseinheit zurückzuführen sind. In dem vorgestellten Stufenplan findet dieses Prinzip Beachtung.

In der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass die derzeitige Rechtslage für Änderungsanzeigen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten sehr vielschichtig ist. Daher wird ein Entscheidungsbaum präsentiert, der dem Zulassungsinhaber die Einschätzung ermöglicht, ob für eine von ihm geplante Änderung an der Applikationseinheit klinische Studien erforderlich sind oder nicht.

Zur Erleichterung der Entscheidung, welche Unterlagen im Rahmen der erforderlichen Änderungsanzeige vorzulegen sind, werden Vorschläge unterbreitet, die Kategorisierungs-Leitlinie derart zu modifizieren, dass sie den Besonderheiten von Inhalationsprodukten besser gerecht wird. Da der grundlegende allgemein gehaltene Charakter der Leitlinie in jedem Fall erhalten bleiben soll, wird keine neue Gruppe an Änderungstatbeständen aufgenommen, sondern es werden die bestehenden Änderungstatbestände zum Behältnisverschlussystem modifiziert.

Darüber hinaus wird ein Arbeitsvorschlag für eine ergänzende Leitlinie erstellt, die geeignet ist, die veraltete "Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents" (CPMP/EWP/239/95 final) in den Teilen abzulösen, die größere Änderungsanzeigen an Inhalationsprodukten betreffen. Der vorgestellte Stufenplan findet in diesem Entwurf ebenso Berücksichtigung wie die modifizierte Fassung der Kategorisierungs-Leitlinie.

Sollten die Vorschläge zur Ergänzung der Kategorisierungs-Leitlinie und zum Entwurf für eine Leitlinie zur erforderlichen Dokumentation bei größeren Änderungen vom Typ II zukünftig in die Praxis umgesetzt werden, könnten sie zur Transparenz und Verfahrensvereinfachung beitragen. Sie können sowohl dem Zulassungsinhaber als auch der zuständigen Behörde Sicherheit und Erleichterungen im Umgang mit Inhalationsprodukten bringen. Es müssen nicht mehr hilfswise Leitlinien zu Rate gezogen werden, die nicht mehr zeitgemäß sind oder zu einem anderen Zweck erstellt wurden und deshalb den tatsächlich erforderlichen Umfang der einzureichenden Dokumentation verfälschen. Auf diese Weise können sowohl auf Seiten des Antragstellers als auch auf Seiten der zuständigen Behörde wertvolle Ressourcen gespart werden. Die Verfahren können eher abgeschlossen werden, und die Umsetzung beim Antragsteller kann eher erfolgen. Das gesamte Prozedere wird für ihn besser kalkulierbar.

Im Idealfall sinkt durch die oben genannten Vorteile die Hemmschwelle, derartige Änderungen überhaupt in Betracht zu ziehen. Der technische Fortschritt wird erleichtert. Davon wiederum profitieren die Patienten.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tabelle 1-1: Meilensteine in der Geschichte der „geregelten Stoffe“	14
Tabelle 3-1: Gliederung der Zubereitungen zur Inhalation gemäß Ph. Eur. [9]	26
Tabelle 4-1: Unterlagen zur Applikationseinheit in der Zulassungsdokumentation	44
Tabelle 6-1: Voraussetzungen für die Akzeptanz eines in vitro Vergleichs für den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz bei Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten [18, 106]	105
Tabelle 7-1: Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation	115
Tabelle 7-2: Kernbereich der Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation	117
Tabelle 7-3: Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation	120
Tabelle 7-4: Kernbereich der Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation	122
Tabelle 7-5: Vergleich der Variabilitäten von Plasmaspiegel- und Depositionsstudien	124
Tabelle 7-6: Einflussfaktoren auf Studien mit Inhalationsprodukten	125

Abbildungen

Abb. 1-1: Veröffentlichte Patente zu Inhalation im Zeitraum 1880 bis 2010 (Quelle: Datenbank des europäischen Patentamtes http://worldwide.espacenet.com)	8
Abb. 1-2: Zeichnung eines Inhalators - Patent 16,065, George Crook, 30. Sept. 1893 [29]	10
Abb. 1-3: Beschreibung eines Inhalators - Patent 16,065, George Crook, 30. Sept. 1893 [29]	11
Abb. 1-4: Einflussfaktoren auf die am Zielort deponierte Wirkstoffmenge	16
Abb. 1-5: Eindringtiefe inhalierter Teilchen in Abhängigkeit von ihrer Größe [8]	19
Abb. 3-1: Gegenüberstellung Inhalationsprodukte [9] - Inhalative Arzneiformen [20]	28
Abb. 3-2: Vergleich der Aerosol-Charakteristika von Aerodose [®] Inhaler und Pari LC Plus [®] [104]	35
Abb. 3-3: pMDI [132]	37
Abb. 3-4: Dosierventil für pMDIs [8]	37
Abb. 3-5: Spacer [133]	38
Abb. 3-6: Autohaler [®] [132]	38
Abb. 3-7: Diskhaler [®] [5]	39
Abb. 3-8: Turbohaler [®] [132]	40
Abb. 3-9: Novolizer [®] [132]	40
Abb. 3-10: Respimat [®] [132]	41

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Abb. 4-1:	Entscheidungsbaum für die Dokumentation von Kunststoffmaterialien bei Inhalationsprodukten [75].....	60
Abb. 5-1:	Das europäische Rechtssystem.....	73
Abb. 5-2:	Mögliche Verfahren zur Meldung von Änderungen.....	76
Abb. 5-3:	Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern, gemäß Anhang I der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug.....	79
Abb. 5-4:	Größere Änderungen des Typs II gemäß Anhang II der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug.....	80
Abb. 5-5:	Geringfügige Änderungen des Typs IA gemäß Anhang II der Verordnung (EG) 1234/2008 [115] - Auszug.....	81
Abb. 5-6:	Typ II Änderungen am Behältnisverschlussystem gemäß Kategorisierungs-Leitlinie [117] - Auszug.....	84
Abb. 5-7:	Änderungen, die einen Erweiterungsantrag erfordern gemäß Anhang II der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 [17] und 1085/2003 [18] - Auszug.....	87
Abb. 5-8:	Kategorisierung von Änderungen am Behältnisverschlussystem gemäß Anhang I der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 [16] und 1085/2003 [17] - Auszug.....	88
Abb. 6-1:	Forderungen zur klinischen Dokumentation gemäß CPMP/EWP/239/95 [14] - Auszug.....	95
Abb. 6-2:	Geschichte der NfG on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents [14].....	97
Abb. 6-3:	Stufenplan zur Evaluierung der therapeutischen Äquivalenz.....	104
Abb. 7-1:	Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Inhalationsprodukte.....	114
Abb. 7-2:	Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Studienteilnehmer.....	114
Abb. 7-3:	Datensätze zur Bestimmung der Lungendeposition - Wirkstoffe.....	115
Abb. 7-4:	Variabilität der Lungendeposition nach Inhalation.....	116
Abb. 7-5:	Variabilität der Lungendeposition in Abhängigkeit vom inhalierten Wirkstoff.....	118
Abb. 7-6:	Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Inhalationsprodukte.....	119
Abb. 7-7:	Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Studienteilnehmer.....	119
Abb. 7-8:	Datensätze zur Bestimmung der Plasmaspiegel - Wirkstoffe.....	120
Abb. 7-9:	Variabilität der Plasmaspiegel nach Inhalation.....	121
Abb. 7-10:	Variabilität der Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom inhalierten Wirkstoff.....	122
Abb. 8-1:	Entscheidungsbaum.....	128
Abb. 8-2:	B.II.e.1 Änderung der Primärverpackung des Fertigerzeugnisses [117] mit Ergänzungen.....	134
Abb. 8-3:	B.II.e.4 Änderung der Form oder der Abmessungen des Behältnisses oder Verschlusses [117] mit Ergänzungen.....	137
Abb. 8-4:	B.II.e.6 Änderung eines Bestandteils des (Primär-) Verpackungsmaterials, das mit der Formulierung des Fertigerzeugnisses nicht in Kontakt kommt [117] mit Ergänzungen.....	138

Abb. 8-5: Ansatzmöglichkeiten für eine Modernisierung der CPMP/EWP/239/95 final.....140

Literaturverzeichnis

1. Bauer, K.H. et al. 1986; Pharmazeutische Technologie; S. 303; Georg Thieme Verlag
2. Placke, M.E. et al. 2002; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology; S. 1545-1572;
<http://www.dekker.com>
3. Brown, B.A.-S. 2001-2005; 5 Myths About MDIs;
<http://www.drugdeliverytech.com>
4. Nüßlein, T. et al. 1999; Leitfaden Inhalationstechnik der Universitätskinderklinik Bochum;
<http://www.kartagener-syndrom.de/inhalation.html>
5. Müller, R.H. et al. 1998; Pharmazeutische Technologie: moderne Arzneiformen; S. 47-66;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
6. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament: Strategy for the phaseout of CFCs in metered-dose inhalers, Amtsblatt C 355 vom 20.11.1998
7. Crockford, D.R. 2001-2005; Adaptive Aerosol Delivery (AADTM) Technology: Approaching Drug Delivery From the Patients's Perspective; <http://www.drugdeliverytech.com>
8. Ross, G. 1991; Aerosole und Pumpenaerosole in: Sucker, H. et al. 1991; Pharmazeutische Technologie; S. 673-684; Georg Thieme Verlag
9. Preparations for inhalation - Inhalanda; Ph. Eur. 01/2012:0671; S. 3825
10. Verordnung (EG) Nr. 2037/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Stoffe, die zum Abbau der Ozonschicht führen vom 29. Juni 2000; zuletzt geändert durch Verordnung (EG) 1791/2006 vom 20.11.2006, Amtsblatt L 244 vom 29.6.2000
11. Entscheidung der Kommission vom 28. Januar 2004 (2004/209/EG) über die Zuteilung von Mengen geregelter Stoffe, die 2004 in der Gemeinschaft für wesentliche Verwendungszwecke gemäß der Verordnung (EG) Nr. 2037/2000 der Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen sind, Amtsblatt L 66 vom 4.3.2004
12. Verordnung zum Verbot von bestimmten die Ozonschicht abbauenden Halogenkohlenwasserstoffen (FCKW-Halon-Verbotsverordnung) vom 6. Mai 1991 (BGBl I S.1090) zuletzt geändert am 29. Oktober 2001, BGBl I S. 2785

13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln – Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffen nach der FCKW-Halon-Verbotsverordnung vom 19. Oktober 2004
14. CPMP/EWP/239/95 final; Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents; 1995
15. Montrealer Protokoll über Stoffe, die zu einem Abbau der Ozonschicht führen vom 16. September 1987 und Aktualisierungen
16. Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission vom 3. Juni 2003 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates, Amtsblatt L 159 vom 27.6.2003
17. Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission vom 3. Juni 2003 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedsstaats erteilt wurde
18. CPMP/EWP/4151/00; Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP); 2004
19. Voigt, R., Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf; S. 119ff; Ullstein Mosby GmbH & Co.KG, Berlin/Wiesbaden; 1995
20. EMEA/CPMP/QWP/49313/2005 Corr; Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products; 2006
21. FDA/CDER Concept Paper: Drug Products That Present Demonstrable Difficulties for Compounding Because of Reasons of Safety and Effectiveness; August 09, 2001
22. FDA/CDER Guidance for Industry (Draft) Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; October 1998
23. EMEA/H/C0474 Epar Ventavis; EMEA 2004
24. Cremer, M., Innovationen aus Wissenschaft und Technik – Verabreichung von Medikamenten durch Verdampfung; Pharm. Ind. 67, Nr. 9, 1063
25. Vaswani, S.K., et al., Metered dose inhaler: past, present, and future, Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80, S. 11-21

26. Preparations for Inhalation (Ph. Eur.), BP 1993; S. 740ff
27. Voshaar, Th., Suspension, Lösung oder Pulver? Entscheidend ist die richtige Technik, MMW-Fortschr.Med.Nr.11/2005; S. 44/192-48/196
28. Boehringer Ingelheim, Mehr Zeit zum Einatmen, MMW-Fortschr.Med.Nr.1-2/2004, S.49
29. Crook, G., Improved Apparatus to be applied when inhaling volatile substances, Patent GB189316065; 1893
30. Preparations for Inhalation (Ph. Eur.), BP 1993 Addendum 1996; S. 1853ff
31. Appendix XVII C1. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles, BP 1993 Addendum 1996; S. A520ff
32. Becker, A., Improvements in or relating to apparatus for use in Producing and inhaling medicinal vapours and the like, Patent GB189721397; 1898
33. Boulton, A.J., Improvements in or relating to vapour inhaling apparatus, Patent GB190004755; 1900
34. Wagner, M., Improvements relating to fumigators for inhalation by asthmatical persons, Patent GB190013990; 1901
35. Daunois, C., Improvements in spray-producers and inhalers, Patent GB190523747; 1906
36. Schaaf, A., Improvements in inhaling or spraying apparatus, Patent GB190723904; 1908
37. Shaw, J., An improvement in apparatus for inhaling the vapour of water, Patent GB190828405; 1909
38. McArthur, W., Apparatus for treatment of the body by inhalation, Patent CA206062; 1920
39. Lobl, F., Inhaler, Patent US1340662; 1920
40. Friden, J.H., Inhaler for crystalline penicillin or the like. Patent US2549303; 1951
41. Young, H.H. et al., Powder inhaler, Patent US2592369; 1952
42. Porush, I. et al, Self-propelling compositions for inhalation therapy containing a salt of isoproterenol or epinephrine, Patent US2868691; 1959
43. Damani, N. Auto inhaler, Patent US3831606; 1974
44. Baum, E.A. et al., Breath actuated device for administration of powdered medicaments, Patent EP0028162; 1981

45. American Hospital Supply Corp, Ultrasonic nebulizer for inhalation therapy, Patent, GB1377031; 1974
46. Becker, R., Vorrichtung zum Vernebeln von Fluiden, Patent DE19520622; 1996
47. Kraemer, R., Spacer device for aerosol inhaler, Patent NZ233322; 1992
48. Byron, P. et al., Formulations for delivery of drugs by metered dose inhalers with reduced or no chlorofluorocarbon content, Patent WO9214444; 1992
49. Byron, P. et al., Metered dose inhaler formulations which include the ozone-friendly propellant HFC 134a and a pharmaceutically acceptable suspending, solubilizing, wetting, emulsifying or lubricating agent, Patent US5492688; 1996
50. Byron, P. et al., Pharmaceutically acceptable agents for solubilizing, wetting, emulsifying or lubricating in metered dose inhaler formulations which use HFC-227 propellant, Patent US5508023; 1996
51. Simpkin, G.T. et al., Inhalation powder containing antistatic agent, Patent WO009404133; 1994
52. Calvert, J.R., et al., Powder inhaler having capsule holding structure and anti-static walls, Patent US5522383; 1996
53. Denyer, J.S.H. et al., Drug delivery nebuliser: Drug aerosol introduced only during inhalation phase, Patent NZ248600; 1996
54. Kampigna, J., Insulin for inhalation, Patent US2003148925; 2003
55. Yamashita, C. et al., Dry powder inhalation system for transpulmonary administration, Patent BG108517; 2005
56. Armer, T.A. et al., Aerosol formulations for delivery of dihydroergotamine to the systemic circulation via pulmonary inhalation, Patent WO2005025506; 2005
57. Yamashita, C. et al., Freeze-dried Interferon-Gamma; composition for transpulmonary administration and inhalation system therefore, Patent EP1569681; 2005
58. Bulling, A., An improved method and apparatus for regulating temperature of the spray in inhaling apparatus, Patent GB190124855; 1902
59. Gabrio, B. et al., Slow spray metered dose inhaler, Patent AU771313B; 2004
60. Drechsel, K. et al., Inhalative propellant-free solution formulation containing tiotropium salt, Patent NZ526024; 2005

61. Knoch, M., Electronic inhaler and control unit, Patent USD483860S; 2003
62. Inamed GmbH, Vorrichtung zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole, Patent DE 10013093; 2001
63. Guideline on the categorisation of extension applications versus variation applications, Final-Revision 3; October 2003
64. Mitteilung der Kommission – Leitlinien zur Handhabung der Verfahren nach Kapitel II, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission über die Prüfung von Änderungen der Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln, Amtsblatt 2009/C 323/04 vom 31.12.2009, S. 9-22
65. Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications, Final-Revision 0; July 2003
66. CPMP/EWP/QWP/1401/98; Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence; July 2001
67. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur
68. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
69. Eudralex Collection Volume 2 Notice to Applicants, Volume 2B - CTD, current version
70. CPMP/QWP/155/96; Note for Guidance on Development Pharmaceuticals; Jan. 1998
71. Pressurised Pharmaceutical Preparations; Ph. Eur. 01/2005:0523; S. 622
72. Plastic Containers and Closures for Pharmaceutical Use; Ph. Eur. 01/2005:30202; S. 308
73. CPMP/QWP/2845/00; Note for Guidance on Requirements for Pharmaceutical Documentation for Pressurised Metered Dose Inhalation Products; March 2002
74. CPMP/QWP/158/96; Note for Guidance on Dry Powder Inhalers; June 1998
75. CPMP/QWP/4359/03; Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials; May 2005
76. 2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles, Ph. Eur. 04/2005:20918, S. 3103

77. CPMP/ICH/2738/99; Note for Guidance on Impurities in New Drug Products; Jun. 2006
78. CPMP/ICH/367/96; Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances; Nov. 1999
79. CPMP/ICH/2736/99 (Revision of CPMP/ICH/380/95); Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products; Feb. 2003
80. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development; Nov. 2008
81. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Innenleben des Respimat® Soft Inhaler, www.respimat.com; 2004
82. de Matas M, et al.; Evaluation of in vitro in vivo correlations for dry powder inhaler delivery using artificial neural networks, *Europ. J. pharm. Sci* 33 (2008). S. 80-90
83. CPMP/ICH/279/95 – ICH Topic Q1B, Photostability testing of New Active Substances and Medicinal Products; Jan. 1998
84. CPMP/ICH/280/95 – ICH Topic Q1C, Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms; Jan. 1998
85. CPMP/ICH/4104/00 – Topic Q1D, Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products; Aug. 2002
86. CPMP/ICH/420/02 – Topic Q1E, Evaluation of Stability Data; Aug. 2003
87. CPMP/ICH/421/02 – Topic Q1F, Stability Data Package for Registration in Climatic Zones III and IV - Explanatory note on the withdrawal; June 2006
88. CPMP/QWP/576/96 (EMEA/CVMP/373/04) Guideline on Stability testing for applications for variations to a Marketing Authorisation; Apr./May 2005
89. CPMP/QWP/122/02 Rev. 1, Note for guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished products; Dec. 2003
90. CPMP/QWP/2934/99, Note for guidance for In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products; Feb. 2001
91. CPMP/QWP/576/96 Rev 1, Note for Guidance on Stability testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation; May 2005

92. Vertrag zur Gründung einer Europäischen Gemeinschaft; Konsolidierte Fassung; Amtsblatt Nr. C 325 vom 24. Dezember 2002
93. EMEA/CHMP/EWP/30048/2005, CHMP Efficacy Working Party (EWP) Work programme 2005-2006, Jan. 2005
94. EMEA/CHMP/EWP/389454/2005, Workplan for the Efficacy Working Party 2006-2007, Nov. 2005
95. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>, Efficacy Working Party (EWP), Draft Guidelines
96. Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission von 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde; Amtsblatt Nr. L 055 vom 11. März 1995
97. Verordnung (EG) Nr. 542/95 der Kommission von 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93; Amtsblatt Nr. L 055 vom 11. März 1995
98. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln; Amtsblatt Nr. L121/34 vom 1. Mai 2001
99. Eudralex Collection Volume 2 Notice to Applicants, Volume 2C Regulatory Guidelines; Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications Revision 1, 07. Juli 2006
100. <http://www.emea.europa.eu/htms/huma/humanguidelines>; Liste der gültigen Leitlinien für Humanarzneimittel
101. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm; Eudralex Collection Volume 3 Guidelines
102. CPMP/EWP/2655/99, Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products, July 2000
103. Standard Terms, Council of Europe 2004
104. Fink, J. et al.; Aerosol characteristics of the Aerodose [®] Inhaler with albuterol sulfate: an in vitro evaluation, as presented at Chest 2001 Annual Meeting, Nov. 2001

105. EMEA/557896/2008 Public statement on Exubera, Nov. 2008
106. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for the use in the treatment of asthma in children and adolescents, January 2009
107. Farina D.J.; Advancing the science of in vitro testing & laboratory data management for nasal sprays, Drug Delivery Technology, 2008
108. Oxford Lasers Ltd.; Spray pattern and plume geometry measurement, 2008, www.oxfordlasers.com
109. Murphy, S.; Laser imaging for the implementation of BABE guidelines for the characterization of the physical properties of nasal sprays, www.oxfordlasers.com
110. Brand, P. et. al.; Neue Strategien zur kontrollierten Inhalation von α 1-Antitrypsin, Pneumologie 2003, 57, S. 153-158;
111. Verordnung (EG) Nr. 842/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. Mai 2006 über bestimmte fluorierte Treibhausgase, Amtsblatt L 161 vom 14.06.2006
112. Verordnung (EG) Nr. 3093/94 des Rates vom 15. Dezember 1994 über Stoffe, die zum Abbau der Ozonschicht führen, Amtsblatt L 333 vom 22.12.1994, S. 0001-0020
113. Newman, S.P.; Aerosol Deposition Considerations in Inhalation Therapy, Chest/ 88/ 2/ August 1985/ Supplement. S. 152S – 160S
114. Schultz-Fademrecht, T. et. al., Inhalant Powder containing phenylalanine, Patent WO/2008/000780, 2008
115. Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Bedingungen von Human- und Tierarzneimittelzulassungen, Amtsblatt L 334 vom 12.12.2008, S. 7-24
116. Richtlinie 2009/53/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG und der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf Änderungen der Bedingungen für Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, Amtsblatt L 168/33 vom 30.6.2009

117. Mitteilung der Kommission – Ausführliche Leitlinien für die verschiedenen Kategorien von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln, Amtsblatt 2010/C 17/01 vom 22.01.2010, S. 1-44
118. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, Guideline on the investigation of bioequivalence, January 2010
119. Knoch, M. et al., Inhalation Nebulizer, Patent US 6,962,151; 2005
120. Verordnung (EG Nr. 712/2012 der Kommission vom 3. August 2012 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln, Amtsblatt L 209 vom 04.08.2012
121. de Matas M, et al.; Evaluation of in vitro in vivo correlations for dry powder inhaler delivery using artificial neural networks, Europ. J. pharm. Sciences 33 (2008). S. 80-90
122. EuGH vom 3. Dezember 1998 Rs. C-368/96 (Urteil)
123. Notice to Applicants 1994 Volume IIB Chapter I, Brussel, III/5944/94, Dezember 1994
124. Richtlinie 91/507/EWG der Kommission vom 19. Juli 1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie des Rates 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln, Amtsblatt Nr. L 270 vom 26/09/1991
125. EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010 Draft, Questions and answers on post approval change management protocols, September 2010
126. CPMP/EWP/2922/01, Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, November 2002
127. CPMP/EWP/562/98, Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), May 1999
128. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) Ausfertigungsdatum: 24.08.1976, Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394; Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 19.7.2011 I 1398
129. Urbanetz, N. A.: Pulverinhalatoren Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition, Pharm.Ztg. 151 (2006). S. 16-23

130. PARI SOLE® N, Feucht-Warm-Inhalation für Nase, Mund, Hals und Rachen. Z.B. Kombinierbar mit allen PARI Kompressoren und PARI Central, Technische Daten, http://www.pari.de/produkte/obere_atemwege/produkt/detail/info/techdata/pari_sole_n.html, Oktober 2011
131. PARI BOY® SX, Kompaktes Inhalationsgerät mit PARI LC SPRINT® Vernebler (Düsenaufsatz blau) und zusätzlichem Düsenaufsatz rot, Mundstück universell, LC Unterbrecher und Kindermaske, Technische Daten, http://www.pari.de/produkte/untere_atemwege/produkt/detail/info/techdata/pari_boy_sx.html, Oktober 2011
132. Opitz, U.H., Asthmatherapeutika aus pharmazeutischtechnologischer Sicht, Universität Leipzig, Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Technologie <http://www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/allopitz.pdf>, Oktober 2011
133. Patientenleitlinie Asthma, Medizinisches Wissensnetzwerk evidence.de der Universität Witten/Herdecke, Autoren, Quellen, Hintergründe, Gültigkeitsdauer, Impressum und Copyright dieser Informationen: Asthma-Quellen/Impressum, 1. Version 01/2004, Aktuelle Version: 05/2006, http://www.patientenleitlinien.de/Asthma/body_asthma.html, Mai 2006
134. EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011 Draft, Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation, July 2011

Anhänge

Anhang 1: Referenzen der statistisch ausgewerteten Studien	3 Seiten
Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition.....	7 Seiten
Anhang 3: Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel	4 Seiten

Anhang 1 - Referenzen der statistisch ausgewerteten Studien

Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

- D1. Borgstrom, L., et al, The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol 153, No. 5, 05 1996, S. 1636-1640
- D2. Astrazeneca Pharmaceuticals, Lung deposition and efficacy of formoterol inhaled via Turbohaler[®] in patients with chronic obstructive pulmonary disease, www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/518785.aspx, 2007
- D3. Boehringer Ingelheim, Tabulated Study Report: γ -scintigraphic evaluation of the lung deposition rate and distribution pattern of a ^{99m}Tc-labelled tiotropium powder formulation following multiple dose inhalation of tiotropium via HandyHaler[™] in healthy subjects and patients with COPD, 2004
- D4. Hirst, P. H., et al., Lung deposition of budesonide from a novel dry powder inhaler Airmax[™], Respir. Med., Vol. 96 (6), 2002, S. 389-396
- D5. Leach, C. L., et al., Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: A cross-over study in healthy volunteers, Chest 2002, 122, S. 510-516
- D6. Pickering, H., et al., Regional lung deposition of a technetium 99m-labeled formulation of mometasone furoate administered by hydrofluoroalkane 227 metered-dose inhaler, Clin. Ther., Vol. 22 (12), 2000, S. 1483-1493
- D7. Lanssens, H. M., et al., Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: A study in an upper airway model, Chest 2003, 123, S. 2083-2088
- D8. Devadason, S. G., et al., Distribution of technetium-99m-labelled QVAR[™] delivered using an Autohaler[™] device in children, Eur Respir J, 2003 (21), S. 1007-1011
- D9. Hirst, P. H., et al., In vivo lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler, Pharm. Res., Vol. 19 (3), 2002, S. 258-264
- D10. Duddu, S. P., et al., Improved lung delivery from a passive dry powder inhaler using an engineered PulmoSphere[®] Powder, Pharm. Res., Vol. 19 (59), 2002, S. 689-695
- D11. Hirst, P., et al., Demonstrating the suitability of the TechneCoat[™] System, www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=43, 2007

Anhang 1 - Referenzen der statistisch ausgewerteten Studien

- D12. Pilcer, G., et al., Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation of tobramycin DPI formulations in cystic fibrosis patients, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 2007.05.005
- D13. Roller, C. M., et al., Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children, *Eur. Respir. J.*, Vol. 29, 2007, S. 299-306
- D14. Sebti, T., et al., Pharmacoscintigraphic evaluation of lipid dry powder budesonide formulations for inhalation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol. 64, 2006, S. 26-32
- D15. Ehtezazi, T., et al., Effect of oropharyngeal length in drug lung delivery via suspension pressurized metered dose inhalers, *Pharm. Res.*, Vol. 23 (6), 2006, S. 1364-1372
- D16. Leach, C. L., et al., Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: A nonrandomized study in healthy volunteers, *J. Aerosol Med.*, Vol. 19 (2), 2006, S. 117-26
- D17. Pitcairn, G., et al., Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbohaler dry powder inhaler, *J. Aerosol Med.*, Vol. 18 (3), 2005, S. 264-272
- D18. Warren, S., et al., Gamma scintigraphic evaluation of a novel budesonide dry powder inhaler using a validate radiolabeling technique, *J. Aerosol Med.*, Vol. 15 (1), 2002, S. 15-25
- D19. Hirst, P. H., et al., A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbohaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients, *Respir. Med.*, Vol. 95 (5), 2001, S. 720-727
- D20. Vanderbist, F., et al., Deposition of nalcystelyn from a dry powder inhaler in healthy volunteers and cystic fibrosis patients, *Drug Dev. Ind. Pharm.* Vol. 27 (3), 2001, S. 205-212
- D21. Newman, S., et al, Lung deposition of salbutamol in healthy human subjects from the MAGhaler dry powder inhaler, *Respir. Med.*, Vol. 96 (12), 2003, S. 1026-1032
- D22. Farr, S. J., et al., Comparison of in vitro and in vivo efficiencies of a novel unit-dose liquid aerosol generator and a pressurized metered dose inhaler, *Int. J. Pharmac.* Vol. 198 (1), 2006, S. 63-70
- D23. Newhouse, M.T., et al., Inhalation of a dry powder tobramycin Pulmosphere formulation in healthy volunteers, *Chest*, Vol. 124 (1), 2003, S. 360-366

Anhang 1 - Referenzen der statistisch ausgewerteten Studien

Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel

- P1. N.N. A pharmacokinetic comparison of orally inhaled budesonide delivered via SkyePharma HFA metered dose inhaler and marketed CFC metered dose inhaler (Pulmicort[®], AstraZeneca) in healthy male and female volunteers (D5252C00001), 2003
- P2. Thorsson, L., et al., Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer, *Eur Respir J*, Vol. 12, 1998, S. 1340-1345
- P3. Thorsson, L., et al., Lung deposition of budesonide from a Turbohaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI, *Eur Respir J*, Vol. 7, 1994, S. 1839-1844
- P4. Duddu, S. P., et al., Improved lung delivery from a passive dry powder inhaler using an engineered PulmoSphere[®] Powder, *Pharm. Res.*, Vol. 19 (59), 2002, S. 689-695
- P5. Anhöj, J., et al., Lung deposition of inhaled drugs increases with age, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 162, 2000, S. 1819-1822
- P6. Lähelmä, S., et al., Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method, *Br. j. clin. pharmacol.*, Vol. 59 (2), S. 167-173
- P7. Soria, I., et al., Bioequivalence of press- and breathe and breath-actuated inhalers of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol, *Clin Drug Invest*, Vol. 22(8), 2002, S. 523-531
- P8. Godfrey, C., et al., Bioavailability of the budesonide delivered by the clickhaler and turbohaler dry powder inhalers in healthy volunteers: A pilot study, *Clin drug invest*, Vol. 22(2), 2002, S. 119-124
- P9. N.N. A study to determine the systemic activity of a single dose of fluticasone propionate via the Diskus[™] in asthmatic children inhaling at different inspiratory flows, 2005
- P10. Drollman, A., et al., Equivalent pharmacokinetics of the active metabolite of ciclesonide with and without use of the Aerochamber Plus[™] Spacer for Inhalation, *Clin. Pharmacokinetics*, Vol. 45(7), 2006, S. 729-736
- P11. Nolting, A. et al., Single-dose study to compare the pharmacokinetics of HFA flunisolide and CFC flunisolide, *J pharm sc*, Vol. 91(2), S. 424-432
- P12. Newhouse, M.T., et al., Inhalation of a dry powder tobramycin Pulmosphere formulation in healthy volunteers, *Chest*, Vol. 124 (1), 2003, S. 360-366

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Im Anhang verwendete Abkürzungen

-	keine Angabe
CI	Confidence Intervall
CV	Coefficient of Variation
d	doppelblind
dd	delivered dose (ex actuator)
DPI	Dry Powder Inhaler
e	einfach verblindet
k	kontrolliert
md	metered dose (ex valve)
M	Mean
MDN	Metered Dose Nebuliser
nd	nominal dose
o	offen
p	placebokontrolliert
Pat.	Anzahl der ausgewerteten Patienten
pMDI	pressurised Metered Dose Inhaler
Prob.	Anzahl ausgewerteter Probanden
r	randomisiert
re	retrospektiv
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
tr	teilverrandomisiert

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Lit.-ref.	Inhalationsprodukt	Art	Wirkstoff	Dosis
1	D1	Bricanyl pMDI	pMDI	Terbutalin	0,25 mg
2	D1	Bricanyl pMDI	pMDI	Terbutalin	0,5 mg
3	D1	Bricanyl Turbohaler	DPI	Terbutalin	0,25 mg
4	D1	Bricanyl Turbohaler	DPI	Terbutalin	0,5 mg
5	D2	Oxis Turbohaler 4,5 µg	DPI	Formoterol	4,5 µg
6	D2	Oxis Turbohaler 4,5 µg	DPI	Formoterol	9 µg
7	D2	Oxis Turbohaler 4,5 µg	DPI	Formoterol	18 µg
8	D2	Oxis Turbohaler 4,5 µg	DPI	Formoterol	36 µg
9	D3	HandyHaler	DPI	Tiotropium	18 µg
10	D3	HandyHaler	DPI	Tiotropium	18 µg
M	D3	HandyHaler	DPI	Tiotropium	18 µg
12	D3	HandyHaler	DPI	Tiotropium	18 µg
13	D4	Airmax	DPI	Budesonid	200 µg
14	D4	Turbohaler	DPI	Budesonid	200 µg
15	D4	Airmax	DPI	Budesonid	200 µg
16	D4	Turbohaler	DPI	Budesonid	200 µg
17	D4	Pulmicort	pMDI	Budesonid	200 µg
18	D5	-	HFA 134a pMDI	Beclomethason	50 µg
19	D5	-	CFC pMDI	Fluticason	50 µg
20	D5	-	CFC pMDI	Beclomethason	50 µg
21	D5	-	CFC pMDI	Fluticason	50 µg
22	D6	-	HFA 227 pMDI	Mometason	200 µg
23	D7	Qvar 3M + Spacer Aerochamber	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
24	D7	Qvar 3M + Spacer Aerochamber	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
25	D7	Qvar 3M + Spacer Aerochamber	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
26	D7	Becotide + Spacer Aerochamber	CFC pMDI	Beclomethason	100 µg
27	D7	Becotide + Spacer Aerochamber	CFC pMDI	Beclomethason	100 µg
28	D7	Becotide + Spacer Aerochamber	CFC pMDI	Beclomethason	100 µg
29	D8	Qvar 3M-Rezeptur im Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
30	D8	Qvar 3M-Rezeptur im Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
31	D8	Qvar 3M-Rezeptur im Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	100 µg
32	D9	Pulmosphere Particles	HFA 134a pMDI	Albuterol-Sulfat	85 µg
33	D9	Ventolin-Evohaler	HFA 134a pMDI	Albuterol-Sulfat	100 µg
34	D10	Pulmosphere Particles in Eclipse	DPI	Budesonid	370 µg
35	D10	Pulmosphere Particles in Eclipse	DPI	Budesonid	370 µg
36	D11	Aerolizer	DPI	Budesonid	400 mg
37	D12	Aerolizer	DPI	Tobramycin	25 mg
38	D12	Aerolizer	DPI	Tobramycin	23,75 mg
39	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-
40	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-
41	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-
42	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-
43	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Lit.-ref.	Inhalationsprodukt	Art	Wirkstoff	Dosis
44	D13	Ventolin + Spacer Aerochamber Plus	HFA pMDI	Beclomethason	-
45	D14	Cyclohaler	DPI	Budesonid	400 µg
46	D14	Cyclohaler	DPI	Budesonid	400 µg
47	D14	Pulmicort Turbohaler	DPI	Budesonid	320 µg
48	D15	Ventolin-Evohaler	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
49	D15	Ventolin-Evohaler	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
50	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer L3	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
51	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer L4	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
52	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer L3W	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
53	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer L3W	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
54	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer Optimizer	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
55	D15	Ventolin-Evohaler + Spacer Optimizer	HFA 134apMDI	Salbutamol	100 µg
56	D16	-	HFA pMDI	Ciclesonid	40 µg
57	D17	Respimat Soft Mist Inhaler	MDN	Budesonid	200 µg
58	D17	Turbohaler	DPI	Budesonid	200 µg
59	D17	Turbohaler	DPI	Budesonid	200 µg
60	D17	Becloforte pMDI	pMDI	Budesonid	200 µg
61	D18	Clickhaler	DPI	Budesonid	400 µg
62	D18	Turbohaler	DPI	Budesonid	400 µg
63	D19	Easyhaler	DPI	Budesonid	200 µg
64	D19	Turbohaler	DPI	Budesonid	200 µg
65	D19	pMDI + Spacer Nebuhaler	pMDI	Budesonid	200 µg
66	D20	-	DPI	Nacystelyn	-
67	D20	-	DPI	Nacystelyn	-
68	D20	-	DPI	Nacystelyn	-
69	D21	MAGhaler	DPI	Salbutamol	200 µg
70	D21	MAGhaler	DPI	Salbutamol	200 µg
71	D22	AERx Pulmonary Delivery System	MDN	^{99m} Tc-DTPA	44 µl
72	D22	-	CFC pMDI	^{99m} Tc-HMPAO	50 µl
73	D23	Turbospin	DPI	Tobramycin	13,3
74	D23	Turbospin	DPI	Tobramycin	13,3
75	D23	Turbospin	DPI	Tobramycin	13,3

* SD bezogen auf metered dose

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Dosisart	Studie	Pat.	Prob.	Geschlecht	Alter	Erkrankung/ Modell
1	nd	r,d	13	-	9m, 4w	d=36	moderates Asthma
2	nd	r,d	13	-	9m, 4w	d=36	moderates Asthma
3	nd	r,d	13	-	9m, 4w	d=36	moderates Asthma
4	nd	r,d	13	-	9m, 4w	d=36	moderates Asthma
5	dd	tr, d, p	18	-	18m, 1w	d=64,4	COPD
6	dd	tr, d, p	18	-	18m, 1w	d=64,4	COPD
7	dd	tr, d, p	18	-	18m, 1w	d=64,4	COPD
8	dd	tr, d, p	18	-	18m, 1w	d=64,4	COPD
9	nd		-	5	-	>40	-
10	nd		4	-	-	>40	leichte COPD
M	nd		6	-	-	>40	moderate COPD
12	nd		5	-	-	>40	schwere COPD
13	dd	r	12	-	6m, 7w	-	moderates Asthma
14	dd	r	12	-	6m, 7w	-	moderates Asthma
15	dd	r	12	-	6m, 7w	-	moderates Asthma
16	dd	r	12	-	6m, 7w	-	moderates Asthma
17	dd	r	12	-	6m, 7w	-	moderates Asthma
18	dd	-	9	-	5m, 4w	18-55	-
19	dd	-	8	-	5m, 4w	18-55	-
20	dd	-	9	-	5m, 4w	18-55	-
21	dd	-	9	-	5m, 4w	18-55	-
22	md	o	11	-		21-47	Asthma
23	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
24	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
25	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
26	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
27	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
28	nd	-	-	n=3	-	-	SAINT-Modell + Pari-Sinus Breathing Simulator
29	nd	-	5	-	-	5-7	Asthma
30	nd	-	7	-	-	8-10	Asthma
31	nd	-	4	-	-	11-14	Asthma
32	md	r	-	9	5m, 4w	24-62	-
33	md	r	-	9	5m, 4w	24-62	-
34	nd		-	8	6m, 4w	24-44	-
35	nd		-	8	6m, 4w	24-44	-
36	nd		-	6	6m, 4w	33-56	-
37	nd	o	9	-	5m, 4w	34+/-5	CF
38	nd	o	9	-	5m, 4w	34+/-5	CF
39	dd	-	4	-	4m	5-7	Asthma
40	dd	-	4	-	4m	8-10	Asthma
41	dd	-	4	-	4m	11-17	Asthma
42	dd	-	4	-	4m	5-7	Asthma
43	dd	-	4	-	4m	8-10	Asthma

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Dosisart	Studie	Pat.	Prob.	Geschlecht	Alter	Erkrankung/ Modell
44	dd	-	4	-	4m	11-17	Asthma
45	dn	o	-	6	6m	-	-
46	nd	o	-	6	6m	-	-
47	dd	o	-	6	6m	-	-
48	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 17,1 cm
49	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 19,9 cm
50	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 17,1 cm
51	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 19,9 cm
52	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 17,1 cm
53	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 19,9 cm
54	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 17,1 cm
55	nd	-	-	-	-	-	Oropharynx-Modell 19,9 cm
56	dd	-	-	6	-	18-55	-
57	nd	r	14	-	6m, 8w	19-65	mildes bis moderates Asthma
58	nd	r	14	-	6m, 8w	-	mildes bis moderates Asthma
59	nd	r	14	-	6m, 8w	-	mildes bis moderates Asthma
60	nd	r	14	-	6m, 8w	-	mildes bis moderates Asthma
61	nd	d, r	-	15	15m	19-25	-
62	nd	d, r	-	15	15m	19-25	-
63	nd*	r	12	-	8m, 4w	18-59	mildes bis moderates Asthma
64	nd*	r	12	-	8m, 4w	18-59	mildes bis moderates Asthma
65	nd*	r	12	-	8m, 4w	18-59	mildes bis moderates Asthma
66	-	o	-	6	4m, 2w	25-38	-
67	-	o	6	-	6m	>18	CF
68	-	o	6	-	1m, 5w	6-15	CF
69	nd	-	-	10	7m, 3w	25-56	-
70	nd	-	-	10	7m, 3w	25-56	-
71	dd	r	-	10	10m	20-32	-
72	dd	r	-	10	10m	20-32	-
73	nd	-	-	12	10m, 4w	d=34	-
74	nd	-	-	13	10m, 4w	d=34	-
75	nd	-	-	13	10m, 4w	d=34	-

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Atemfluss [l/min]	Inhalationsvolumen [l]	Lungendeposition M [%]	SEM	CV	keine Angabe	SD	Variabilität [%]
1	81-243	2,7	8,1				2,7	33,3
2	81-243	2,7	8,3				2,3	27,7
3	24-82	2,4	19,0				7,3	38,4
4	24-82	2,4	22,0				8,1	36,8
5	-	-	21,01			4,8 - 100,7		
6	-	-	27,21			8,4 - 116,4		
7	-	-	24,38			11,1 - 41,2		
8	-	-	22,69			12,6 - 36,6		
9	-	-	17,7				4,7	26,6
10	-	-	19,4				2,4	12,4
M	-	-	21,6				6,5	30,1
12	-	-	17,5				3,6	20,6
13	60	2,49	25,8				6,5	25,2
14	60	2,99	29,8				6,9	23,2
15	30	2,73	28,3				5,6	19,8
16	30	3,04	22,7				5,6	24,7
17	30	2,6	12,1				3,4	28,1
18	168,000	-	53,0					
19	198,180	-	12,0					
20	153,720	-	4,0					
21	141,900	-	13,0					
22	60,2 +/-14,0	1,21-3,67	13,9				5,7	41,0
23	-	50 ml	25,4	2,0			3,5	13,6
24	-	100 ml	26,5	3,6			6,2	23,5
25	-	200 ml	30,7	0,5			0,9	2,8
26	-	50 ml	6,8	1,1			1,9	28,0
27	-	100 ml	4,8	0,7			1,2	25,3
28	-	200 ml	2,1	0,1			0,2	8,2
29	-	-	36,9				9,2	24,9
30	-	-	46,5				11,6	24,9
31	-	-	54,1				10,7	19,8
32	ca. 30	2,9 l	28,5				11,3	39,6
33	ca. 30	1,5 l	14,5				8,1	55,9
34	ca. 29	-	57,0				6,5	11,4
35	ca. 44	-	57,7				7,8	13,5
36	96	-	10,0				3,4	34,0
37	-	-	34,1				12,4	36,4
38	-	-	53,0				10,0	18,9
39	-	-	35,4				18,3	51,7
40	-	-	47,5				13,0	27,4
41	-	-	54,9				11,2	20,4
42	-	-	58,1				6,7	11,5
43	-	-	56,6				5,2	9,2

Anhang 2: Studien zur Bestimmung der Lungendeposition

Nr.	Atemfluss [l/min]	Inhalationsvolumen [l]	Lungendeposition M [%]	SEM	CV	keine Angabe	SD	Variabilität [%]
44	-	-	58,4				9,2	15,8
45	-	-	49,9				3,7	7,4
46	-	-	62,8				4,9	7,8
47	-	-						
48	30	-	8,08				1,01	12,5
49	30	-	19,52				2,32	11,9
50	30	-	18,59				3,33	17,9
51	30	-	28,87				2,24	7,8
52	30	-	20,43				1,42	7,0
53	30	-	30,81				1,84	6,0
54	30	-	22,27				6,03	27,1
55	30	-	35,61				2,19	6,1
56	-	-	52				11	21,2
57	-	-	51,6			46-57		
58	fast	-	28,5			24-33		
59	slow	-	17,8			14-22		
60	-	-	8,9			6-12		
61	35-200	1,6-6,4	26,8				6,8	25,4
62	35-142	2,1-6,1	15,8				6,6	41,8
63	63	3,11	18,5				7,8	42,2
64	64	3,32	21,8				8,2	37,6
65	44	1,9	44,1				10,0	22,7
66	-	-	27,5			13,5		
67	-	-	23,5			7,0		
68	-	-	16,5			5,9		
69	60	-	26,4				4,3	16,3
70	30	-	21,1				5,1	24,2
71	63	4,29	53,3				5,8	10,9
72	81	3,84	21,7				6,7	30,9
73	72	-	32,8				8,6	26,2
74	72	-	31,9				6,9	21,6
75	72	-	37,7				6,7	17,8

Anhang 3: Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel

Im Anhang verwendete Abkürzungen

AUC	Area under the curve
0-inf	Zeitpunkt Null bis unendlich
0-t	Zeitpunkt Null bis zum Ende der Datenerfassung
-	keine Angabe
CI	Confidence Intervall
CV	Coefficient of Variation
d	doppelblind
dd	delivered dose (ex actuator)
DPI	Dry Powder Inhaler
e	einfach verblindet
k	kontrolliert
md	metered dose (ex valve)
md	Mean
MDN	Metered Dose Nebuliser
nd	nominal dose
o	open
p	placebokontrolliert
Pat.	Anzahl der ausgewerteten Patienten
pMDI	pressurised Metered Dose Inhaler
Prob.	Anzahl ausgewerteter Probanden
r	randomisiert
re	retrospektiv
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
tr	teilverrandomisiert

Anhang 3: Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel

Nr.	Lit.-ref.	Inhalationsprodukt	Art	Wirkstoff	Dosis
1	1	-	HFA pMDI	Budesonid	400 µg
2	1	-	HFA pMDI	Budesonid	800 µg
3	1	-	HFA pMDI	Budesonid	800 µg
4	P1	-	HFA pMDI	Budesonid	1600 µg
5	P1	Pulmicort	CFC pMDI	Budesonid	400 µg
6	P1	Pulmicort	CFC pMDI	Budesonid	800 µg
7	P1	Pulmicort	CFC pMDI	Budesonid	1600 µg
8	P2	Pulmicort + Nebuhaler	pMDI	Budesonid (mit Aktivkohle)	888 µg (+/- 60 µg)
9	P2	Pulmicort + Nebuhaler	pMDI	Budesonid (ohne Aktivkohle)	889 µg (+/- 60 µg)
10	P3	Turbohaler	DPI	Budesonid	891 µg (+/-83 µg)
11	P3	-	pMDI	Budesonid	935 µg (+/- 69 µg)
12	P4	Pulmosphere Particles in Eclipse	DPI	Budesonid	370 µg
13	P4	Pulmosphere Particles in Eclipse	DPI	Budesonid	370 µg
14	P4	Pulmicort Turbohaler	DPI	Budesonid	800 µg
15	P5	Pulmicort + Nebuchamber	pMDI	Budesonid	366 µg
16	P5	Pulmicort + Nebuchamber	pMDI	Budesonid	366 µg
17	P5	Pulmicort + Nebuchamber	pMDI	Budesonid	366 µg
18	P6	Giona Easyhaler	DPI	Budesonid	1000 µg
19	P6	Pulmicort Turbohaler	DPI	Budesonid	1000 µg
20	P7	-	HFA 134a pMDI	Beclomethason	400 µg
21	P7	-	HFA 134a pMDI	Beclomethason	800 µg
22	P7	-	HFA 134a pMDI	Beclomethason	200 µg
23	P7	-	HFA 134a pMDI	Beclomethason	400 µg
24	P7	Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	400 µg
25	P7	Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	800 µg
26	P7	Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	200 µg
27	P7	Autohaler	HFA 134a pMDI	Beclomethason	400 µg
28	P8	Clickhaler	DPI	Budesonid	1000 µg
29	P8	Turbohaler	DPI	Budesonid	1000 µg
30	P9	Diskus	DPI	Fluticason	500 µg
31	P9	Diskus	DPI	Fluticason	500 µg
32	P9	Diskus	DPI	Fluticason	500 µg
33	P10	pMDI + Spacer Aerochamber	HFA 134a pMDI	Ciclesonid	320 µg
34	P10	pMDI	HFA 134a pMDI	Ciclesonid	320 µg
35	P11	-	CFC pMDI	Flunisolid	1000 µg
36	P11	pMDI + Spacer	HFA pMDI	Flunisolid	340 µg
37	P11	-	HFA pMDI	Flunisolid	516 µg
38	P12	Turbospin	DPI	Tobramycin	80 mg
39	P13	Aerolizer	DPI	Tobramycin	25 mg
40	P13	Aerolizer	DPI	Tobramycin	23,75 mg

Anhang 3: Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel

Nr.	Dosisart	Studie	Pat.	Prob.	Geschlecht	Alter	Erkrankung
1	nd	r	-	20	-	18-45	-
2	nd	r	-	20	-	18-45	-
3	nd	r	-	20	-	18-45	-
4	nd	r	-	20	-	18-45	-
5	nd	r	-	20	-	18-45	-
6	nd	r	-	40	-	18-45	-
7	nd	r	-	20	-	18-45	-
8	md		-	15	-	26-56	-
9	md		-	15	-	26-56	-
10	md		-	24	12w/12m	22-53	-
11	md		-	24	12w/12m	22-53	-
12	nd		-	8	6m, 4w	24-44	-
13	nd		-	8	6m, 4w	24-44	-
14	nd		-	8	6m, 4w	24-44	-
15	dd	o	8	-	-	2-3	Asthma
16	dd	o	8	-	-	4-6	Asthma
17	dd	o	10	-	-	31,8	Asthma
18	nd	o,r	-	30	28m, 5w	23,1	-
19	nd	o,r	-	30	28m, 5w	23,1	-
20	nd	r	45	-	36m, 13w	27,7	leichtes Asthma
21	nd	r	45	-	36m, 13w	27,7	leichtes Asthma
22	nd	r	53	-	25m, 46w	27,4	leichtes Asthma
23	nd	r	53	-	25m, 46w	27,4	leichtes Asthma
24	nd	r	45	-	36m, 13w	27,7	leichtes Asthma
25	nd	r	45	-	36m, 13w	27,7	leichtes Asthma
26	nd	r	53	-	25m, 46w	27,4	leichtes Asthma
27	nd	r	53	-	25m, 46w	27,4	leichtes Asthma
28	nd	r,p,d	-	6	6m	19-44	-
29	nd	r,p,d	-	6	6m	19-44	-
30	nd	r	12	-	9m, 3w	6-14	Asthma
31	nd	r	12	-	9m, 3w	6-14	Asthma
32	nd	r	12	-	9m, 3w	6-14	Asthma
33	dd	r	30	-	-	-	Asthma
34	dd	r	30	-	-	-	Asthma
35	nd	o,r	-	11	12m	18-35	-
36	nd	o,r	-	11	12m	18-35	-
37	nd	o,r	-	11	12m	18-35	-
38	nd	-	-	12	10m, 4w	34	-
39	nd	o	9	-	5m, 4w	34+/-5	CF
40	nd	o	9	-	5m, 4w	34+/-5	CF

Anhang 3: Studien zur Bestimmung der Plasmaspiegel

Nr.	Atemfluss [l/min]	Inhalationsvolumen [l]	AUC 0-inf	AUC 0-t	SD 0-t	Variabilität [% von AUC 0-t]
1			1,555	0,988	0,390	39,5
2			2,256	2,075	0,871	42,0
3			2,309	2,079	1,011	48,6
4			4,213	3,900	1,591	40,8
5			1,021	0,831	0,477	57,4
6			2,091	1,862	0,823	44,2
7			4,030	3,701	1,673	45,2
8	15			36,2	13,9	38,4
9	15			35,1	9,5	27,1
10	52+/-13	3,2		38	-	
11	40+/- 19	2,5		26	-	
12	ca. 29	-	-	5,1	0,9	17,1
13	ca. 44	-	-	5,9	1,0	16,9
14	ca. 63	-	-	6,0	2,1	35,0
15	-	-	-	144,6	-	
16	-	-	-	154,6	-	
17	-	-	-	128,4	-	
18	46+/-3	2,8	3,48	-	0,9	
19	61+/-4	3,1	3,46	-	1,1	
20	-	-	-	4872	878	18,0
21	-	-	-	9674	2080	21,5
22	-	-	2557	2343	622	26,5
23	-	-	5061	4740	829	17,5
24	-	-	-	4441	1004	22,6
25	-	-	-	8863	1844	20,8
26	-	-	2345	2235	577	25,8
27	-	-	5016	4627	955	20,6
28	-	-	-	268538	82797	30,8
29	-	-	-	233197	79001	33,9
30	30	-	-	383,0	-	
31	60	-	-	348,0	-	
32	90	-	-	420,0	-	
33	-	-	0,96		-	
34	-	-	0,96		-	
35	-	-	-	4,41	1,59	36,1
36	-	-	-	4,99	4,20	84,2
37	-	-	-	3,46	1,60	46,2
38	72	-	-	4,4	1,1	25,0
39	-	-	-	1348	622	46,1
40	-	-	-	1881	475	25,3