

Beschreibung des preisgekrönten Projektes:

## **Nanotechnologie / QbD / Klinische Pharmazeutik**

Sophie Luise Meiser & Jonas Pielenhofer, Universität Mainz (Arbeitskreis Prof. Langguth)

Der Wirkstoff Imiquimod (IMQ) ist für die Behandlung der aktinischen Keratose (AK), des Basalzellkarzinoms (BCC) und von Genitalwarzen zugelassen. Kommerziell ist IMQ in Form des Fertigarzneimittels Aldara™ erhältlich, einer Öl-in-Wasser-Creme, in welcher der Wirkstoff in Isostearinsäure gelöst vorliegt. Obwohl die Anwendung von Aldara™ bei Menschen Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt hat, kommt es während der Behandlung von AK aufgrund des schlecht verträglichen Hilfsstoffes Isostearinsäure sowie der hohen Hautpermeation von IMQ häufig zu Nebenwirkungen in der Form von schwerwiegenden Erythemen.

Mit dem Ziel die Verträglichkeit von IMQ zu verbessern, wurde eine neuartige IMQ-Formulierung "IMI-Gel" ohne Isostearinsäure entwickelt. Dabei wurde das Konzept von Quality by Design verwendet, was die Bereitstellung eines qualitätsoptimierten Produkts für eine klinische Phase I Studie zur Behandlung von Patienten mit Aktinischer Keratose sichert.

In einem ersten Schritt wurde ein Formulierungskonzept entworfen, welches die Hautpermeation von IMQ verzögern sollte. Hierzu wurde IMQ in Form von Wirkstoff-Nanopartikeln in die Formulierung mit zusätzlicher disperser Phase aus Jojobawachs eingearbeitet. Eine Verzögerung der Permeation wurde zum einen aufgrund der Migration der Wirkstoffnanopartikel in Haarfollikel erwartet. Nanopartikel können hier bis zu 10 Tage verweilen, was die Adressierung der Haarfollikel als Langzeitreservoir attraktiv macht. Entscheidend für die Migration der Wirkstoff-Nanopartikel in die Haarfollikel ist vor allem deren Größe. Eine optimale Haarfollikel-Penetration erfolgt bei einer Partikelgröße von etwa 600 nm. Nach Migration in die Haarfollikel können sich die Wirkstoff-Nanokristalle dort langsam auflösen und in die Haut übertreten. Weiterhin wird der verzögerte Hauteintritt von IMQ durch dessen schwerlösliche Eigenschaften bedingt: Nur ein sehr geringer Wirkstoffanteil liegt in der Formulierung in gelöster Form vor, welcher dann gemäß dem 1. Fick'schen Gesetz mittels passiver Diffusion in die Haut eintreten kann. Der Zusatz der Ölkomponente diente als weiterer Permeationsverzögerer.

Anschließend wurde ein Qualitätsprofil (Quality Target Product Profile, QTPP) erstellt, welches die relevanten Qualitätsattribute der nanokristallinen IMQ-Formulierung definierte. Basierend auf diesem Profil wurde ein Herstellprozess entworfen, welcher durch einen Nassvermahlungsprozess die definierte und reproduzierbare Herstellung von kristallinen IMQ-Nanopartikeln sicherstellt. Die disperse Jojobawachphase wurde mithilfe eines Hochdruckhomogenisationsprozesses in die wässrige IMQ-Suspension eingearbeitet. Nach Zugabe des Hydrogelbildners Polyacrylsäure konnte eine streichfähige Cremezubereitung erhalten werden.

Mithilfe eines Ishikawa Fischgrätendiagramms und einer Risikobeurteilungsmatrix wurden potentielle kritische Prozessparameter (CPPs) und potentiell kritische Materialattribute (CMAs) identifiziert und deren Einfluss auf die kritischen Qualitätsattribute (CQAs) der neuartigen IMQ-Formulierung beurteilt. Als kritisch stellten sich unter anderem die Prozessparameter der Mahlzeit und der Mahlgeschwindigkeit heraus, da diese Parameter maßgeblich die resultierende IMQ-Partikelgröße bestimmen. Um diese Parameter hinsichtlich der für follikulären Transport relevanten Partikelgröße bei einer gleichzeitig möglichst engen Partikelgrößenverteilung zu optimieren, wurden diese Prozessparameter mithilfe des Konzepts der statistischen Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) unter Verwendung eines Central-Composite-Designs optimiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die optimalen Prozessbedingungen von Mahlzeit und Mahlgeschwindigkeit bei 650 U/min für 140 Minuten lagen, um IMQ-Nanokristalle mit einer Zielgröße im Bereich von 300-400 nm bei minimaler Partikelgrößenverteilung herzustellen. Weiterhin wurden für die als kritisch beurteilten Prozessparameter (CPPs) und Materialattribute (CMAs) Eingangskontrollen, In-Prozess-Kontrollen (IPCs) und Qualitätskontrolltests (QC) vor, während und nach der Herstellung installiert, um eine gleichbleibend hohe Qualität der hergestellten Produktchargen sicherzustellen. Die Daten von IPC- und QC-Kontrollen der hergestellten Chargen (nach Good Manufacturing Practice (GMP)) belegten eine hohe Qualität der hergestellten IMI-Gel Chargen bei kleiner Chargenvariabilität.

Trotz dieser Maßnahmen wurde die Qualität einer Tube des Produkts IMI-Gel seitens eines Patienten der Phase I Studie beanstandet. Die Beanstandung betraf die physikalische Stabilität des Produktes. Im Rahmen einer Ursachenanalyse wurden der pH-Wert, die Primärverpackung, Untersuchungen zur physikalischen Stabilität der Formulierung innerhalb und außerhalb der Primärverpackung sowie rheologische Analysen durchgeführt. Dabei wies der pH-Wert, als Indikator für die strukturelle Stabilität des Geldbildners Polyacrylsäure, keine Abweichung vom Akzeptanzkriterium auf. Eine Untersuchung der Primärverpackung ergab keine sichtbare Beschädigung. Untersuchungen zur physikalischen Stabilität der Formulierung bei 40 °C und 80 °C innerhalb ihrer Primärverpackung zeigten keine Veränderungen. Eine Lagerung der Formulierung innerhalb der Primärverpackung mit geöffneter Verschlusskappe, sowie außerhalb der Primärverpackung führte zu einer raschen Separation der dispersen Jojobawachs Phase. In einem Langzeitstabilitätstest für Formulierungen, die bei 25 °C/65 % rH über 12 Monate und bei 40 °C/75% rH über 6 Monate gelagert wurden, konnte mit Hilfe von rheologischen Rotations- und Oszillationsanalysen gezeigt werden, dass die Formulierung physikalisch stabil ist und nur minimale strukturelle Veränderungen aufweist, sofern diese dicht verschlossen in ihrem Primärpackmittel gelagert wird. Als wahrscheinlichste Ursache für den Qualitätsmangel wurde ein fehlerhafter Umgang nach Abgabe der Prüfmedikation an den Patienten ausgemacht.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Formulierung IMI-Gel wurden die Patientendaten der Phase I Studie ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass die Formulierung IMI-Gel eine gleiche Wirksamkeit wie das Vergleichspräparat Aldara<sup>TM</sup> aufwies. Diese Einschätzung beruht auf einer vergleichbaren Eliminationsrate der AK-Läsionen (kein signifikanter Unterschied) sowie einer nicht signifikant unterschiedlichen (effektiven) Reduktion der AK-Läsionsflächen für beide Behandlungsgruppen. Die Beurteilung der Verträglichkeit stellte sich als signifikant besser für das IMI-Gel heraus. Hierzu wurde die kosmetische Beurteilung des Hautzustandes nach Behandlung analysiert, welche sowohl von den jeweiligen Patienten als auch dem behandelnden Arzt bewertet wurde. Darüber hinaus zeigten Patienten, die mit IMI-Gel behandelt wurden, eine geringere Rate an Ulzerationen und Exsudaten, wenn auch die Unterschiede zu den Patienten aus der Aldara<sup>TM</sup> Behandlungsgruppe nicht statistisch signifikant ausfielen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit des IMI-Gels gezeigt und das Ziel der Verbesserung der Verträglichkeit gegenüber dem Vergleichspräparat bei gleichbleibender Wirksamkeit erreicht werden konnten.