

Il QbD nel ciclo di vita di un metodo analitico

*Giovanni Boccardi¹, Giorgio Marrubini²,
Daniele Fraioli³*

¹Associazione Farmaceutici Industria, Milano

²Università degli Studi di Pavia, Pavia

³Recordati SpA, Milano

Estensione dei metodi di QbD ai metodi analitici: giustificazione comune

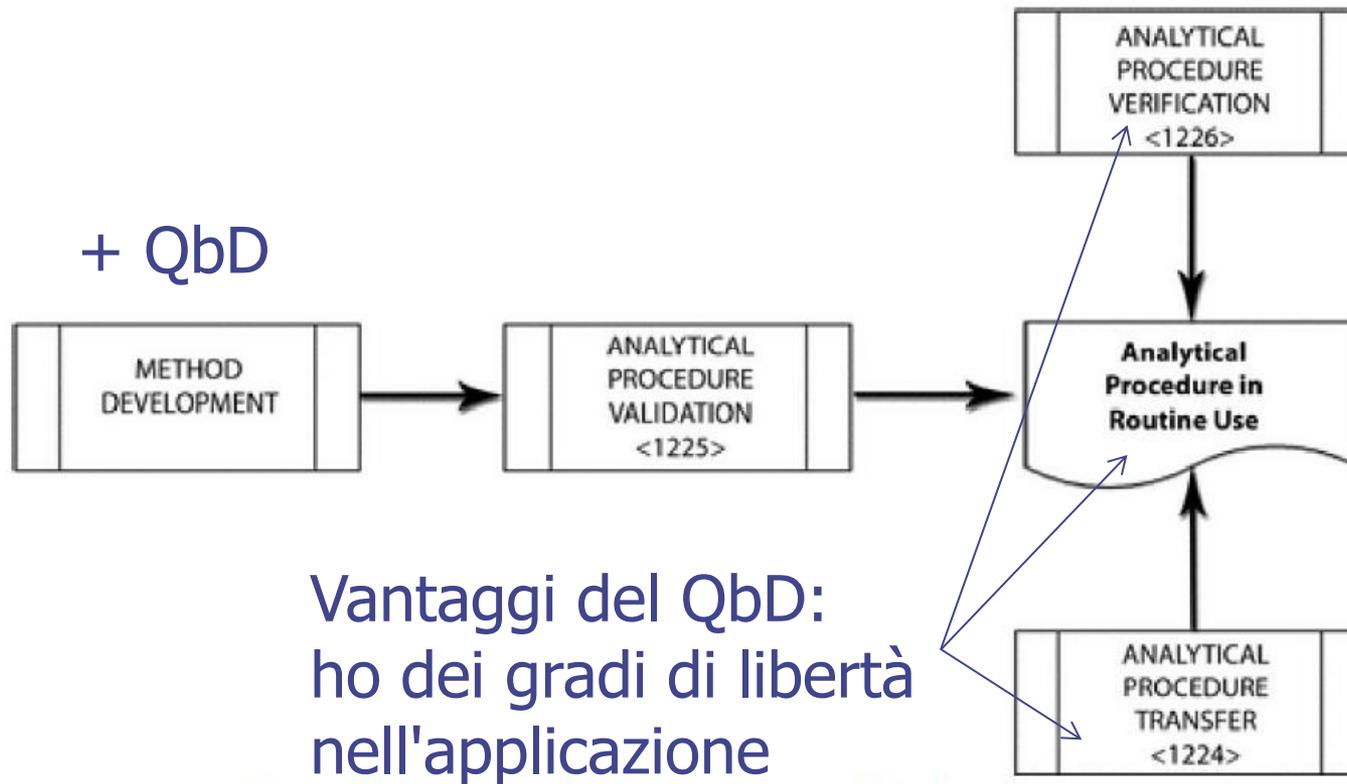
While it is clear that the initiative is primarily intended for pharmaceutical product development, its use in the development of an integrated control strategy that involves analytical technology and methods should not be underestimated.

P.F. Gavin, B.A. Olsen, J. Pharm. Biomed. Anal. 46 (2008) 431-441

Documenti di riferimento

- ◆ **USP Validation and Verification Expert Panel, Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, Pharm. Forum 39(5), 2013**
- ◆ **FDA-CDER, Guidance for Industry: Analytical Procedure and Methods Validation for Drug and Biologics, February 2014**
- ◆ **FDA-CDER, Guidance for Industry: CMC Postapproval Manufacturing Changes to be Documented in Annual Reports, March 2014**

Ciclo di vita tradizionale



Una sequenza possibile

◆ Prima fase: definizione dello scopo del metodo e dei requisiti di qualità (Analytical Target Profile, ATP)

- Assay: The procedure must be able to quantify (analyte) in [presence of X, Y, Z] over a range of A% to B% of the nominal concentration with an accuracy and uncertainty so that the reportable result falls within $\pm C\%$ of the true value with at least a 90% probability determined with a 95% confidence.

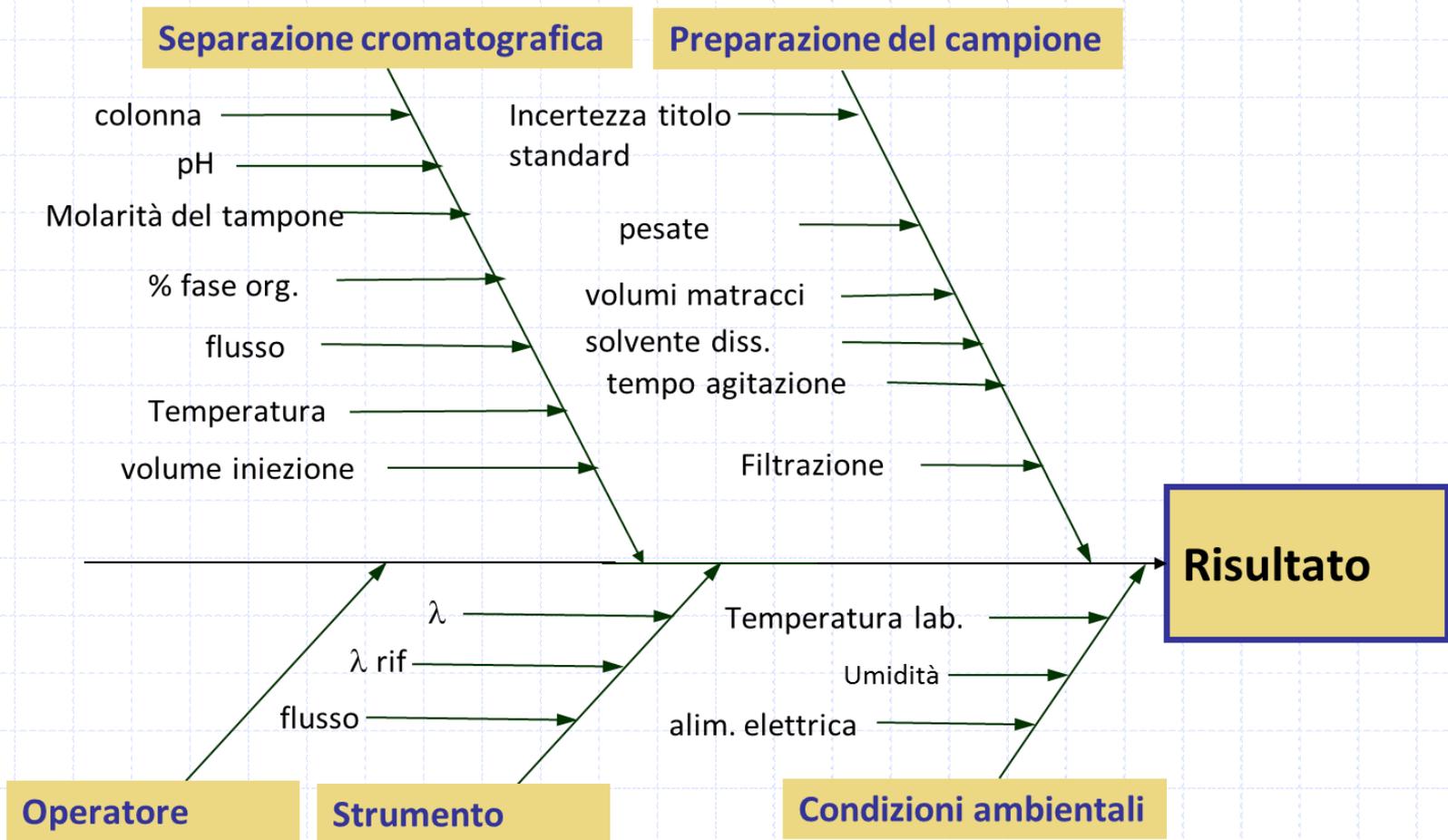
◆ Seconda fase: Ricerca delle condizioni analitiche.

- Analytical procedures... are initially developed based on a combination of mechanistic understanding... and prior experience.

◆ **Terza fase: descrizione del metodo**
(individuazione delle fasi) Anche nei
metodi cromatografici, l'analisi non è la
cromatografia! QbD della separazione
cromatografica non è QbD del metodo
analitico, perché non garantisce l'intero
Analytical Target Profile

◆ **Quarta fase: analisi delle fonti di variabilità**
ed errore

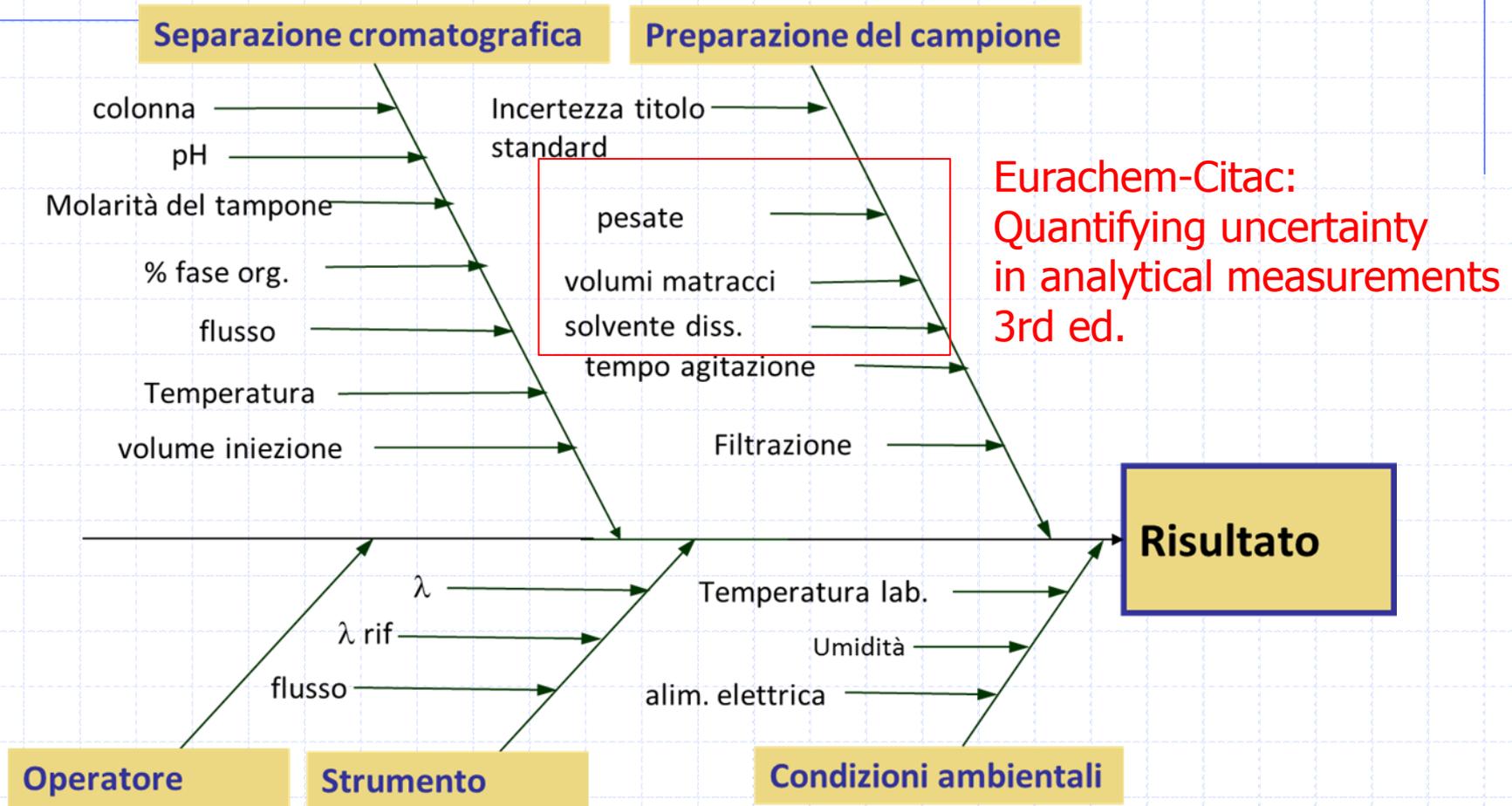
- You should begin with an initial risk assessment and follow with multivariate experiments.



Individuazione delle variabili sperimentali critiche

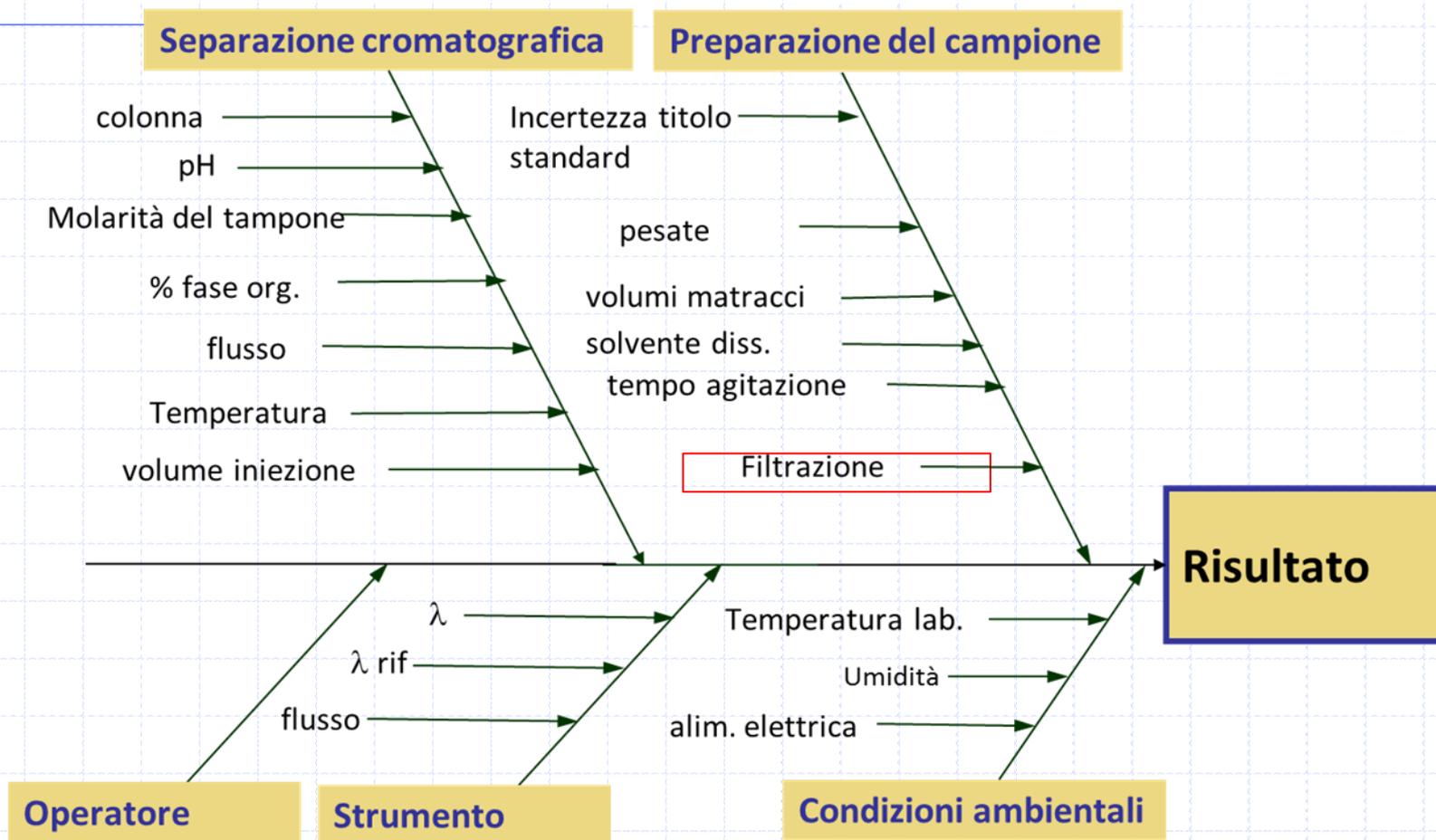
- ◆ **Variabili controllabili, da esaminare negli studi di robustezza e/o ricerca del *design space***
- ◆ **Variabili di noise (non voglio o non posso controllarle, ne verifico l'influenza confondendole nella convalida)**

Possiamo controllare alcune variabili "a tavolino"?



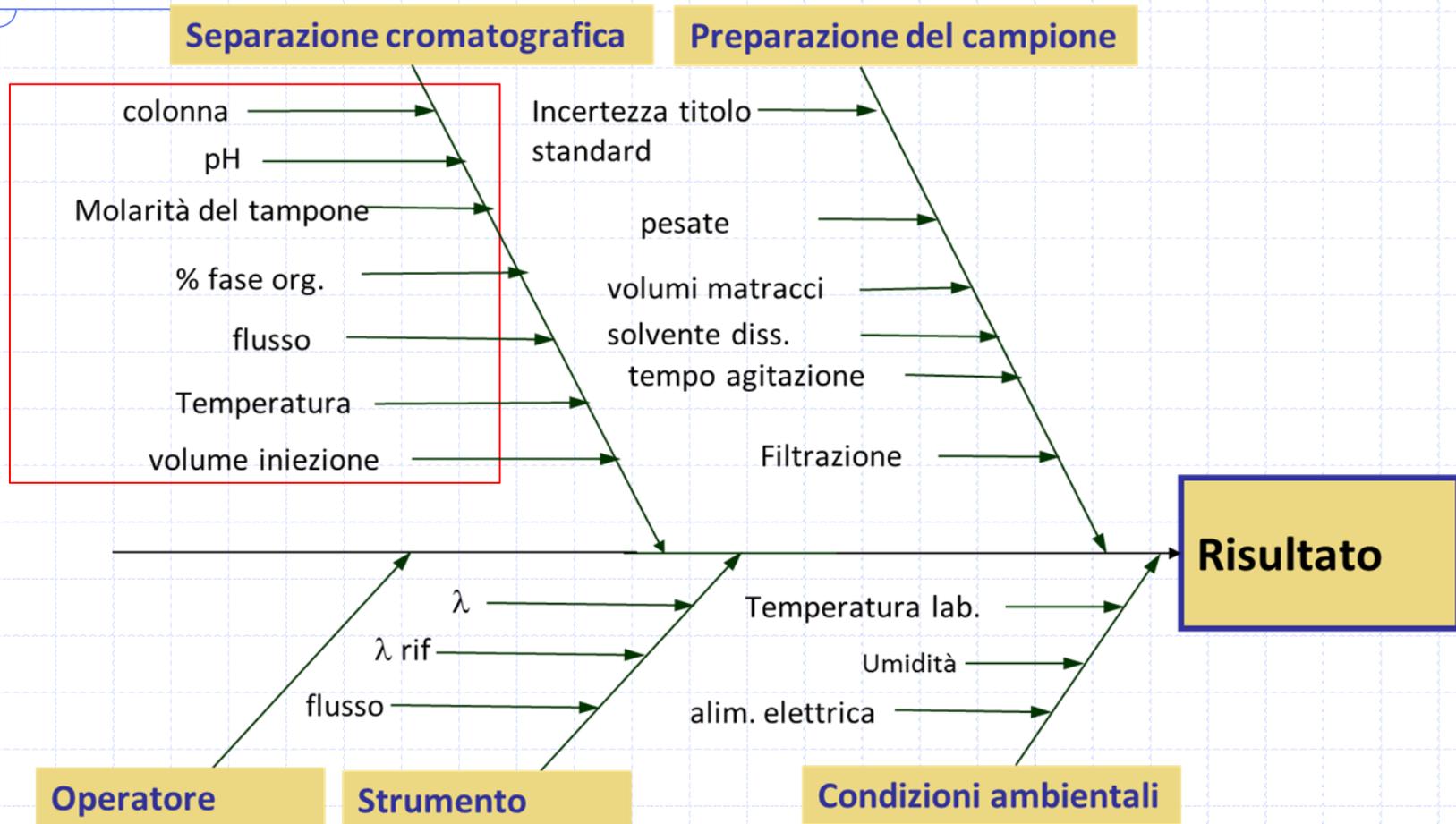
.... sì, riservandoci una verifica nella convalida.

Una variabile per volta?



... per qualche variabile, sì (anche T1 in NMR)

Quinta fase: Robustezza – ricerca del d.s.



Sto concentrandomi su di una fase (la cromatografia)

Per chiarirci...

- ◆ **Robustezza: dimostrazione che il metodo non è sensibile a variazioni involontarie delle variabili sperimentali e/o: individuazione delle variabili che ne permettono il controllo**

(monovariata ☹️ o multivariata 😊)

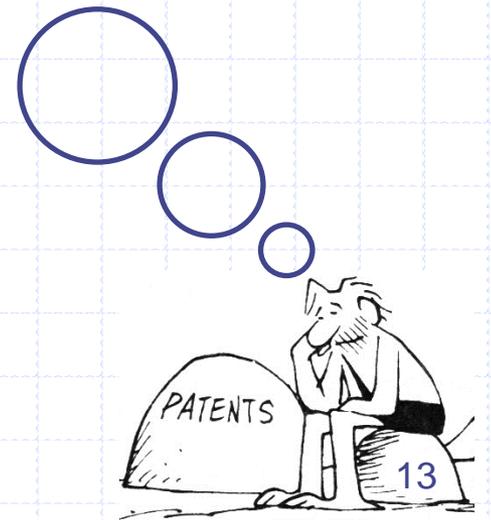
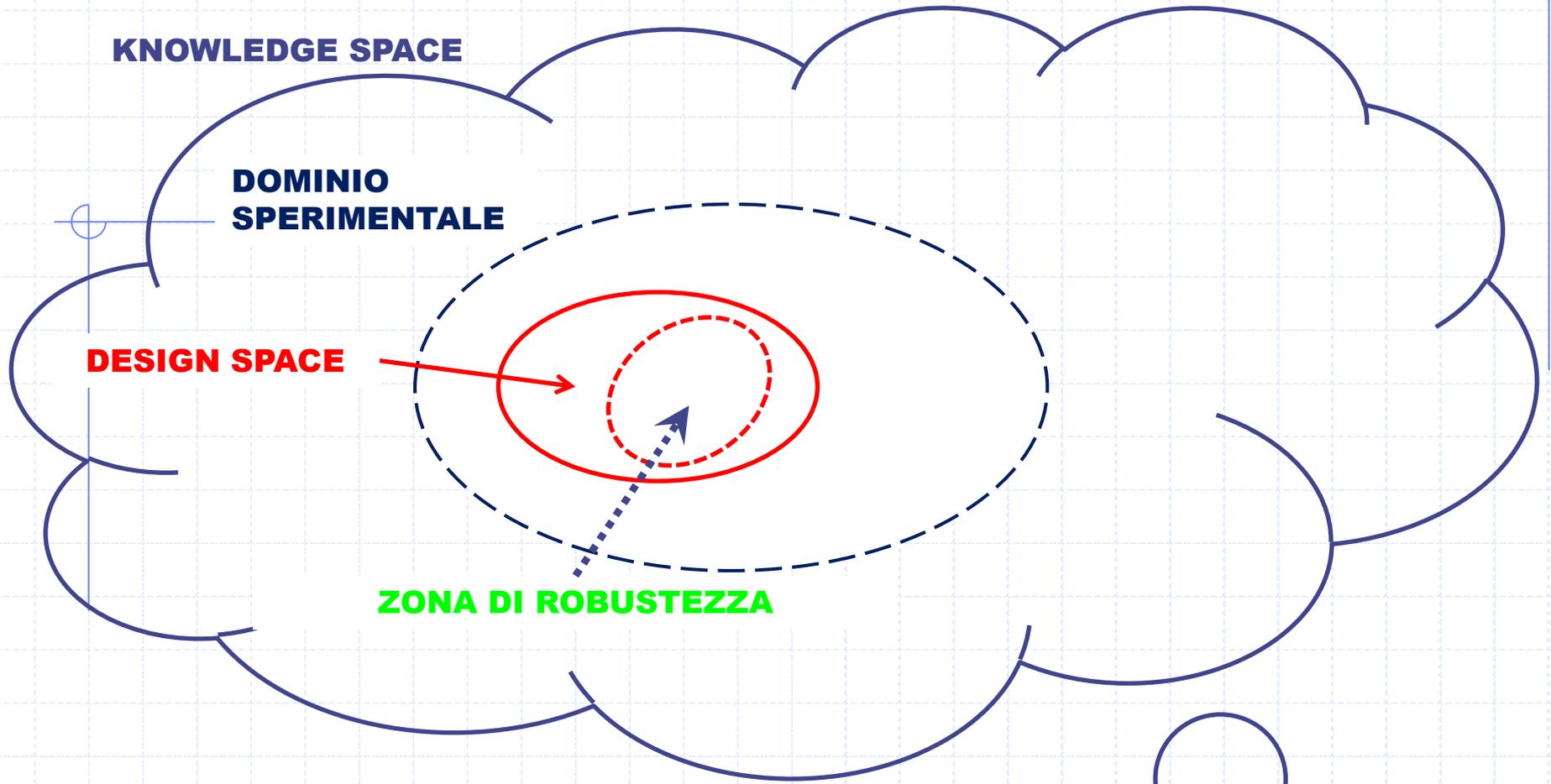
- ◆ **Ricerca del *design space*: individuazione mediante un modello matematico dello spazio in cui la procedura analitica soddisfa il target cromatografia.**

KNOWLEDGE SPACE

**DOMINIO
SPERIMENTALE**

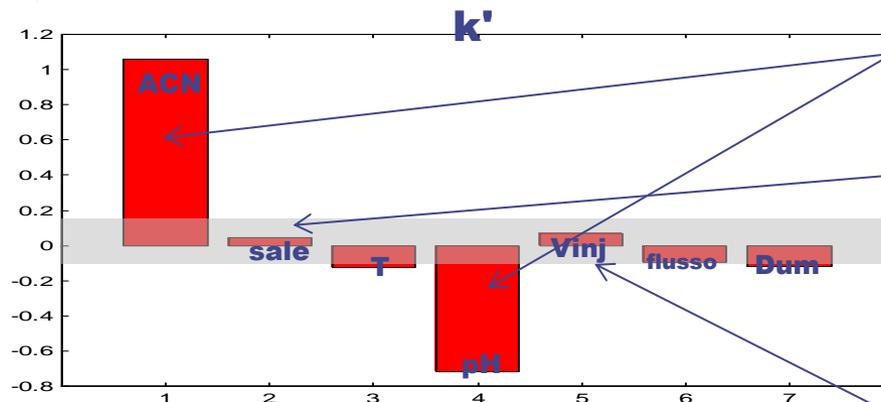
DESIGN SPACE

ZONA DI ROBUSTEZZA



Il minimo: uno studio di robustezza (HPLC, colonna HILIC)

Esp. n.	ACN (%)	[sale] (mM)	T (°C)	pH	V _{inj} (μl)	flusso (ml/min)	Dummy	k'	Sym
1	95	10	40	6	25	0.1	-1	4.42	0.84
2	75	10	40	8	5	0.5	-1	0.54	1.06
3	75	0	40	8	25	0.1	1	0.53	1.05
4	95	0	18	8	25	0.5	-1	2.95	0.93
5	75	10	18	6	25	0.5	1	2.12	1.03
6	95	0	40	6	5	0.5	1	3.76	1.02
7	95	10	18	8	5	0.1	1	2.85	0.95
8	75	0	18	6	5	0.1	-1	2.33	1.04



posso variare questifattori per modulare la ritenzione

sarebbe inutile variare [sale]

[Sym]: posso aumentare v.inj per migliorare la sensibilità

- 
- ◆ **Una variabile molto critica può oscurare l'effetto delle altre (meglio studiarla prima)**
 - ◆ **Lo studio di robustezza ha anche una funzione di screening, i fattori molto critici vengono ottimizzati con un disegno sperimentale più livelli.**

Risultati delle prove di robustezza/d.s.

- ◆ **Conoscenza scientifica del metodo analitico.**
- ◆ **Conoscenza dei parametri sperimentali che posso variare e del possibile range di variazione (*design space*).**
- ◆ **Identificazione dell'osservabile più critica che di performance del metodo che si presta al controllo delle performance del metodo (*system suitability test*).**

Esempio di scelta del *system suitability test*

CONDITIONS	RETENTION TIME min (relative retention time)				RESOLUTION		n	SYMMETR Y
	API	imp1	imp2	imp3	API/imp4	imp1/imp5	API	API
standard	7.68	3.12 (0.41)	19.05 (2.48)	> 30	11.7	2.48	5652	1.47
65% org. phase	6.22	2.90 (0.47)	13.88 (2.23)	> 30	8.8	1.97	5554	1.40
55% org. phase	14.47	4.11(0.28)	> 40	> 40	9.0	3.91	5487	1.73
15 % CH ₃ CN	7.95	3.24 (0.41)	19.60 (2.47)	> 25	9.4	2.28	5597	1.45
25 % CH ₃ CN	7.06	2.95 (0.42)	17.10 (2.42)	32	10.5	2.62	5571	1.48
pH 4.0	7.28	3.11 (0.43)	17.41 (2.39)	>25	6.3	2.17	5321	1.54
0.025 M buffer	7.42	3.16 (0.43)	18.20 (2.45)	>25	9.3	2.04	5012	1.70
0.10 M buffer	9.01	3.27 (0.36)	23.23 (2.53)	>25	9.6	3.36	6539	1.32
Select B	6.27	3.61 (0.58)	9.74 (1.55)	>25	6.6	2.98	1963	1.49

Sesta fase: convalida del metodo ***(procedure performance qualification)***

- ◆ **Per controllare l'effetto delle variabili di noise,**
- ◆ **per confermare la bontà dei modelli,**
- ◆ **per confermare che l'Analytical Target Profile sia pienamente soddisfatto**

Il metodo può ora essere inserito nel dossier!

Fasi post-registrazione: controllo storico nella routine

REF.	LC CHAIN	BATCH - TIME	ASSAY			IMPURITIES		DIASTEREOISOM.	
			R [>= 4]	CV [<= 1.0]	PROP. [78 - 82]	R [>= 1.5]	S/N 0.05% [>= 10]	R [>= 1.5]	S/N [>=10]
C9/144	2PE	94-04,94-05 2y	7.2	0.5	80.5	2.5	33		
C9/153	2 PE	9600600, t0	6.6	0.37	80.4				
C9/158	1HP	94-04,95-05,9600600				2.01	44		
C9/178	2 PE	9600600, 2m	10.3	0.66	80.2	2.36	47	2.4	82
C10/158	2PE	9600600, 6 m	8.9	0.25	80.33	2.9	30	2.32	23
C11/2	2 PE	9701068, CQ	-	-	-	-	-	1.9	17
C11/45	1HP	96-00600	11.6	0.25	80.22	3.2	10	2.6	15.5
C11/152	1HP	94-04,95-05,9600600	7.05	0.23	80.7	1.96	14.9	2.8	24.4
C11/152	1HP	IDEM	7.31	0.34	80.7				
C12/73	2PE	93/03, 48 m.	7.66	0.34	80.6	1.78	13	2.33	27
C13/9	2PE	98-01453 GMP	-	-	-	-	-	2.9	23
C13/185	2PE	9600600, 18m	7.5	0.78	80.7	1.77	11	3	17.5
C13/78	2PE	98-01596,7S20511 - CC	-	-	-	-	-	2.9	42
C13/171	HP1100	95-04, 95-05, 96-00600	8.1	0.07	80.4	1.8	22.7	3.3	57.5

La valutazione della convalida era realistica?

Altre fasi post-registrazione

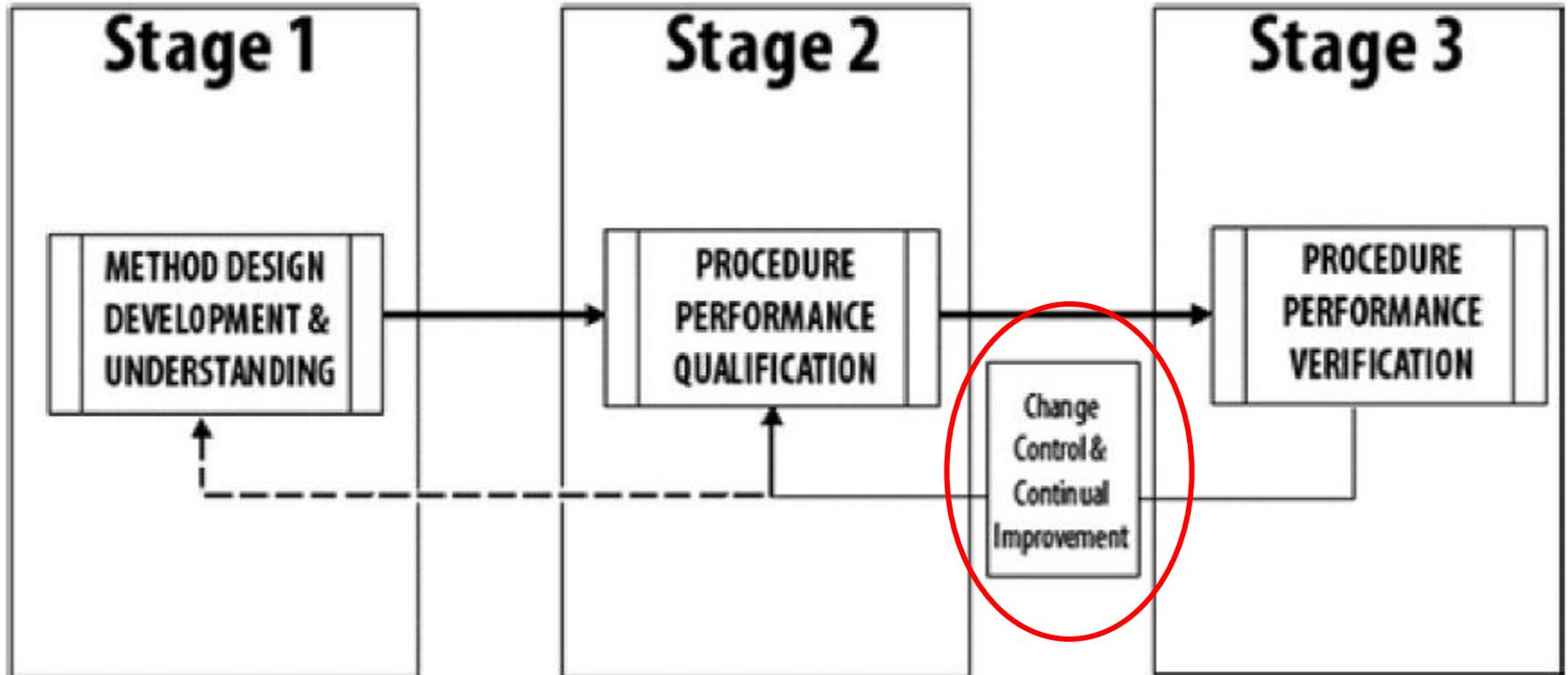
◆ **Verifica del metodo analitico: il metodo funziona nel mio specifico laboratorio? (soprattutto per metodi di farmacopea)**

◆ **Analytical transfer: se trasferisco i controlli da un primo ad un secondo laboratorio:**

- **ottengo risultati corretti?**
- **ottengo risultati paragonabili al primo?**

N.B: nei metodi LC-MS fissare tutti i parametri è un suicidio regolatorio!

Il metodo può essere migliorato (a parte le variazioni permesse nel *design space*)?



Vantaggi di una miglior conoscenza scientifica del metodo

◆ Oggi:

- **ho un criterio valido per l'accettazione della separazione cromatografica (*system suitability test*)**
- **sono tranquillo che il metodo funzionerà senza (gravi imprevisti) e sarà trasferibile,**
- **posso far fronte a problemi di variabilità analitica variando i parametri analitici all'interno del *design space*.**

◆ Domani (?):

- **posso migliorare il metodo analitico senza l'autorizzazione preventiva delle Autorità di Sorveglianza. Posso più facilmente adeguare i metodi allo "stato dell'arte".**