



**Approccio QbD per l'Industrializzazione
e il Lancio di un Nuovo Prodotto: un Case Study GSK**

Alessandro Gainotti Ph.D.
Solid Dose Technical Leader
GSK Parma

Milano, 17 marzo 2014

Il Quality by Design in GSK

Il **Design for Manufacturing** GSK (DfM) incorpora i principi del QbD: è un approccio strutturato allo sviluppo farmaceutico basato sull'analisi scientifica del rischio che si pone come scopo quello di “costruire” la qualità a partire dalla fase di progettazione (design) del prodotto.

I requisiti del DfM sono definiti in linee guide regolatorie recenti.

- Obiettivi:

- progettare e sviluppare prodotti, processi e metodi analitici riproducibili e robusti
- mantenere processi produttivi robusti anche dopo il lancio sul mercato
- garantire flessibilità regolatoria durante l'intera vita commerciale del prodotto

4 Stadi del Processo QbD/DfM

Design Intent

Identificazione delle proprietà chimico-fisiche della DS e dei target di performance del DP.
Proposta di strategia formulativa per il prodotto commerciale.
(Quality Target Product Profile o QTPP)

Design Selection

Selezione del processo di sintesi della DS e di produzione del DP per raggiungere il QTPP.

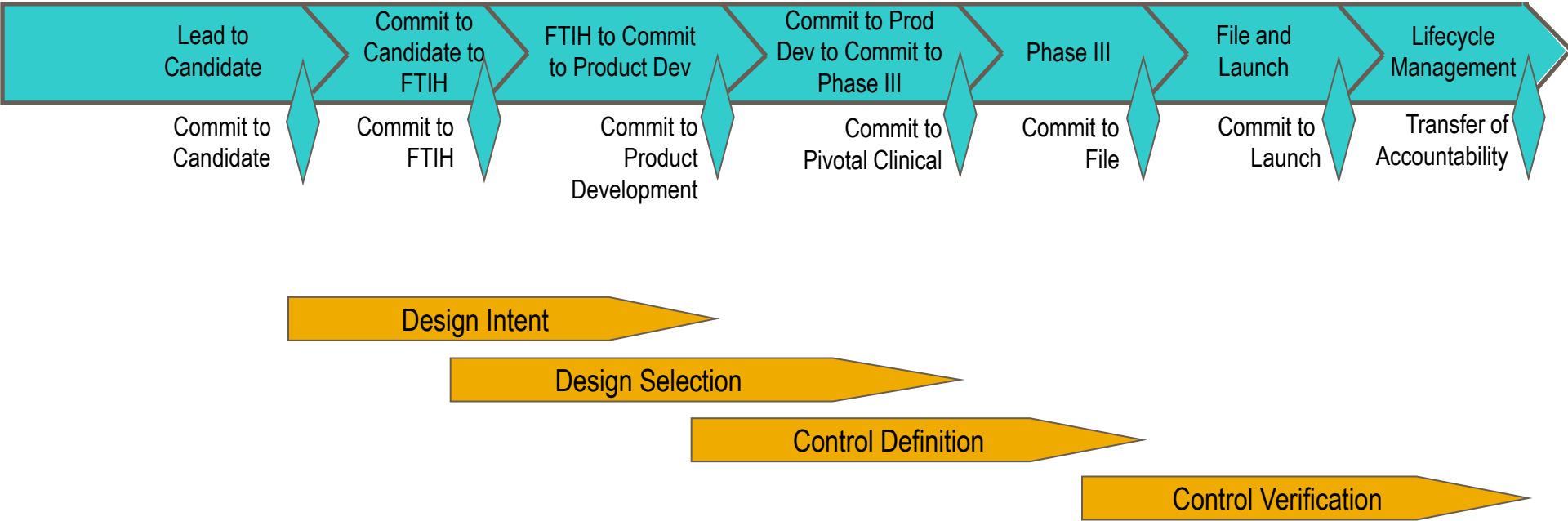
Control Definition

Definizione dei fattori che contribuiscono alla variazione dei Critical Quality Attributes del DP.
Definizione di una Control Strategy che assicuri il raggiungimento dei target di performance del processo.

Control Verification

Monitoraggio delle performance dei processi di DS e DP durante la produzione commerciale per dimostrare l'efficacia della control strategy e l'adeguatezza del prodotto.
Continuous improvement come obiettivo.

Allineamento del QbD/DfM alle R&D Key Milestones



Processo Risk Management GSK

- Allineamento con ICH Q9
- Base del programma di lavoro scientifico finalizzato allo sviluppo del Product & Process Understanding
- Applicazione lungo tutto il lifecycle di prodotto
- Early Risk Management (Design Intent)
 - Identificazione dei rischi della progettazione di un prodotto capace di centrare il suo QTPP
 - Scoring del rischio commisurata al livello di conoscenza
- Late Risk Management
 - Necessità di individuazione dei rischi associati ai processi produttivi di DS e DP (prima della campagna pivotal)
 - Revisione e aggiornamento contestuale all'incremento del grado di conoscenza
 - Utilizzo di tutti gli strumenti disponibili (FMEA, Fishbone diagrams, DoE etc)

Design Intent per GSK~~X~~

Design Intent Generale per il Paziente	Razionale
<ul style="list-style-type: none">• Compressa IR di piccole dimensioni• Dosaggio One a day	<ul style="list-style-type: none">• Compliance superiore• Riproducibilità profilo farmacocinetico
Requisiti Commerciali Essenziali	Razionale
<ul style="list-style-type: none">• Costi contenuti• Supply chain ottimizzata	<ul style="list-style-type: none">• Batch size ridotto• Bassi volumi commerciali
LifeCycle	Razionale
<ul style="list-style-type: none">• Sviluppo di dosaggi plurimi	<ul style="list-style-type: none">• Flessibilità in early phase• Garanzia del dosaggio finale Once a day
Process Design Intent	Razionale
<ul style="list-style-type: none">• Processo in full containment• Approccio DfM/QbD	<ul style="list-style-type: none">• API altamente attivo• Robustezza e riproducibilità di processo
Packaging Design Intent	Razionale
<ul style="list-style-type: none">• Packaging protettivo (luce e umidità)	<ul style="list-style-type: none">• API altamente sensibile

Selezione GSK~~X~~ API: Sfide Correlate

- Molecola candidata allo sviluppo atipica: sale solvato
- Stabilità: sensibile a umidità (desolvatazione) e luce (fotodegradazione)
- Micronizzazione come garanzia di adeguata esposizione e uniformità di contenuto (API altamente attivo: bassi dosaggi)

DCS I (a dosi ≤ 2 mg)

Formulation Selection

Sviluppo Iniziale

- Sospensione “Bio-enhanced” a base di mannitolo - HPMC - SLS (studi preclinici e farmacocinetici)
- Granulazione a umido
- Liquid Deposition Technology (LDT)
- Formulazione “Bio-enhanced” per compressione diretta
API micronizzato + SLS

Formulazione per studi FTIH

- Compressione diretta: miscela madre \Rightarrow miscele di compressione (DoE per scelta finale eccipienti)
- Ampia finestra di dosaggio: 0.125 - 20 mg

Studi Clinici di Fase IIa (PoC)

- Compressione diretta: miscela di compressione unica \Rightarrow size compressa diversi
- Dosaggi definitivi: 0.5 mg, 1 mg e 2 mg

Process Selection

Granulazione ad Umido e LDT

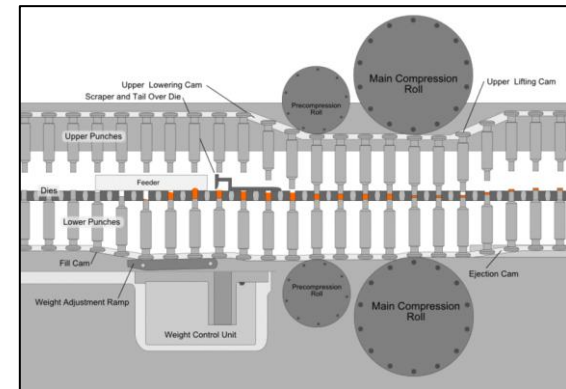
- Alto rischio di degradazione DS (desolvatazione)
- Basso indice di esplosività del granulato (gestione problematiche ATEX in full containment)

Compressione Diretta

- Semplice
- Uniformità di contenuto adeguata
- Nessun rischio di degradazione DS

Film Coating Acquoso

- Protezione dalla luce
- Rampe di spruzzo
- Condizioni per un'evaporazione veloce
- Essiccamento prolungato



Packaging Selection

Protezione contro l'umidità (desolvatazione DS)

- Dessiccante nel packaging bulk (sacchetti silica gel)
- Dessiccante nel packaging primario (silica canister all'interno del flacone)

Degradazione foto-indotta

- Aluminum bag schermante per il packaging bulk

Formulazione Commerciale Selezionata

Componente Dosaggio	Quantità (mg/compressa)			Funzione	Reference to Standard
	0.5	1	2		
GSKX Dimethyl Sulfoxide				Active	GSK
Mannitolo				Filler	USP/EP/JP
Cellulosa Microcristallina				Filler	NF/EP/JP
Sodio Croscarmellosso				Disgregante	NF/EP/JP
Sodio Lauril Solfato				Surfattante	NF/EP/JP
Silice Colloidale Anidra				Glidante	NF/EP/JP
Magnesium Stearate				Lubrificante	NF/EP/JP
Opadry® Yellow 03B120006				Rivestimento	Supplier
Opadry® White OY-S-288764				Rivestimento	Supplier
Opadry®Pink YS-1-14762-A				Rivestimento	Supplier
PW	rdp	rdp	rdp	Veicolo	USP
Peso Totale Compresa	149.35	159.65	169.95	-	-



Technical Risk Assessment (FMEA), Propedeutico alla Campagna Pivotal

Process Mapping → Risks Identification → Failure Modes & Effects → Scoring

Proprietà Input Materials (PSD e contenuto umidità)

- Degradazione DS
- Riproducibilità processo

Miscelazione

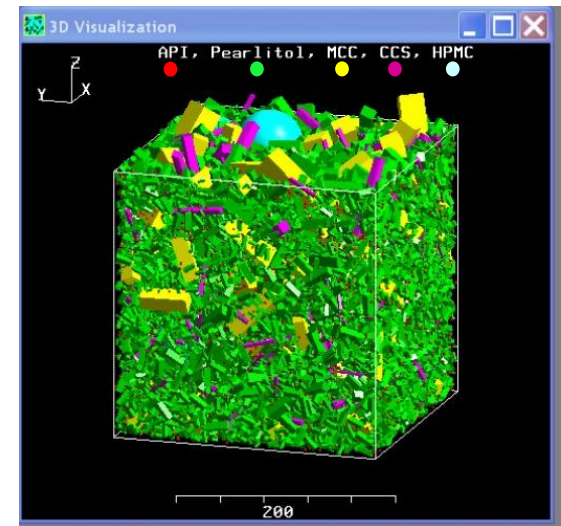
- Tendenza alla segregazione (basso drug loading)
- Ottimizzazione dei parametri

Compressione

- Tendenza alla segregazione (comprimitrice a caricamento centrifugo)
- Ottimizzazione dei parametri

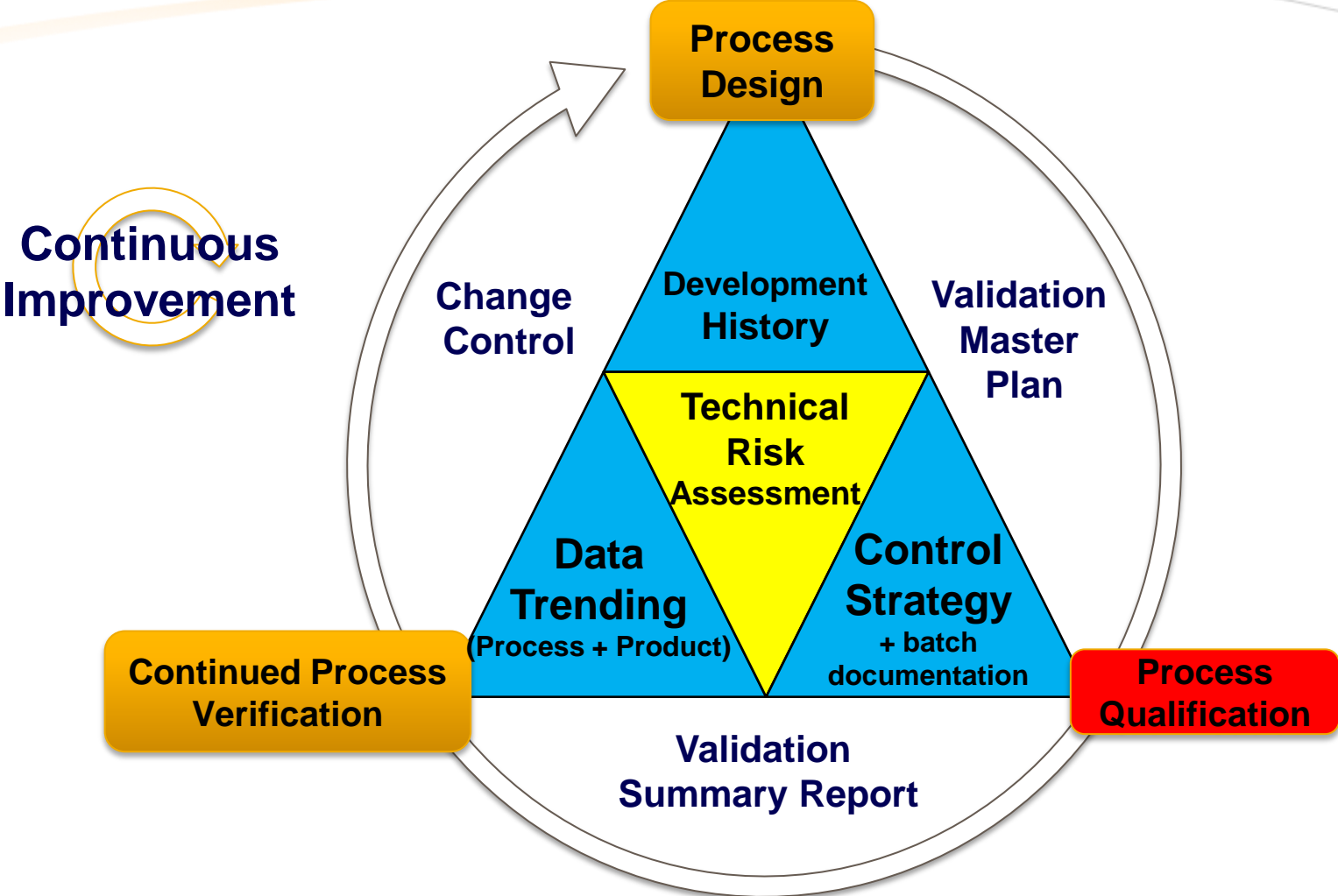
Film Coating Acquoso

- Degradazione DS
- Ottimizzazione dei parametri



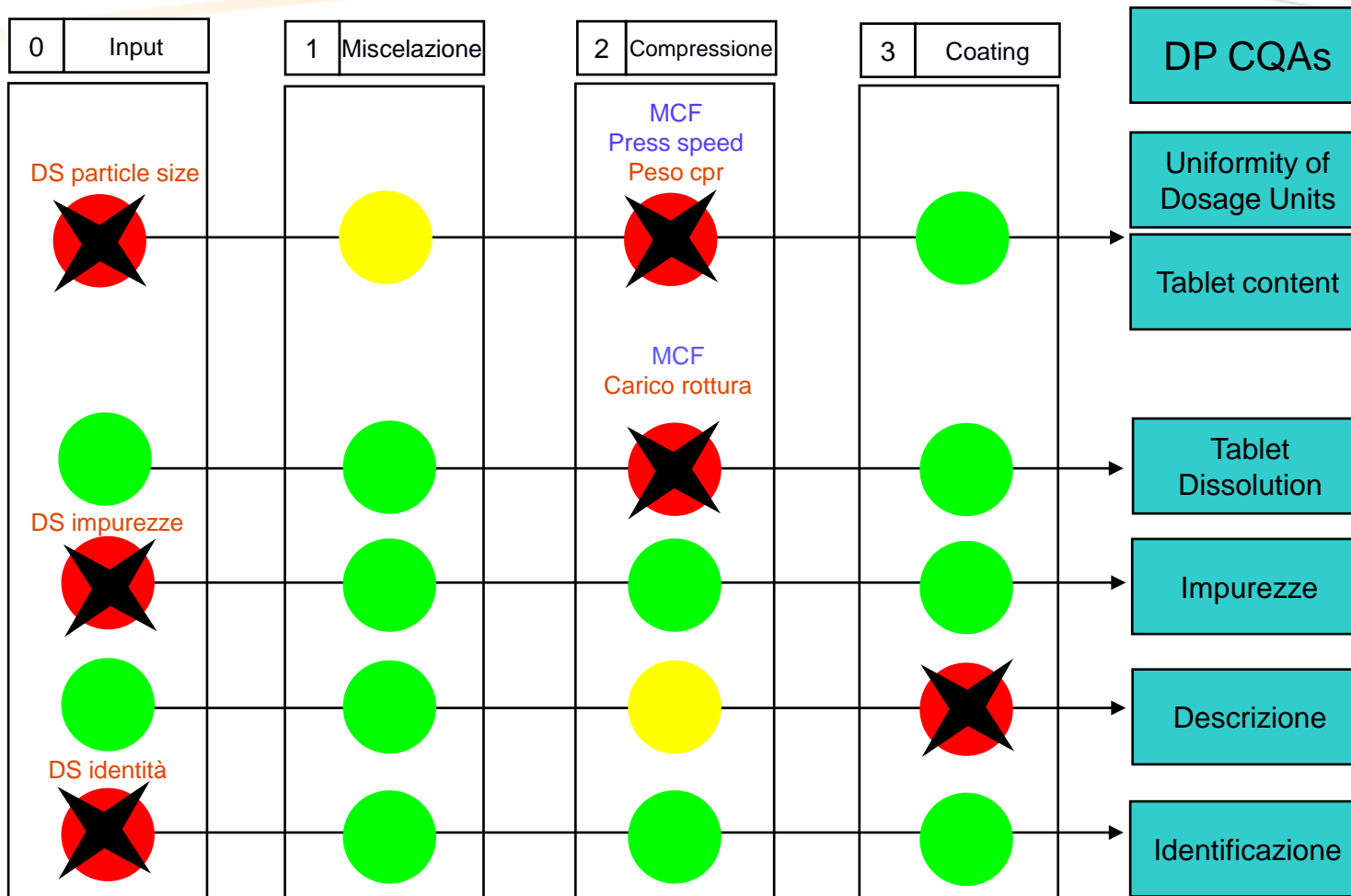
Gestione del Rischio Tramite una Control Strategy Efficace

Struttura integrata qualitativa & tecnica



Definizione della Control Strategy

Processo di Compressione Diretta



- DP-CQA non impattati da parametri o attributi della unit operation
- DP-CQA impattati da parametri o attributi della unit operation ma il controllo primario interviene in un'altra unit operation
- Il controllo primario dei DP-CQA è implementato tramite specifiche materiali, parametri o attributi relativi alla unit operation

Testo blu: CPP

Testo rosso: CQAs

Convalida di Processo

Drug Product Critical Quality Attributes	Critical Quality Attributes	Critical Process Parametrs
Appearance	-	Coating Inlet Air T
Identificazione	Identificazione API	-
Impurezze	Impurezze API Coating level	-
Titolo API e Uniformità di contenuto	PSD API Purezza API Peso compressa	Forza di compressione Velocità comprimitrice
Dissolution	PSD API Contenuto in DMSO dell'API Carico di rottura cps	Forza di compressione
Contenuto in DMSO	Contenuto in DMSO dell'API Umidità residua cps	Coating Inlet Air T



- 1. Convalida CPPs**
Blending: parametri target
Compressione / Coating: Design Space
- 2. Applicazione Control Strategy**
Piano campionamento intensivo
- 3. Trending Plan**
Raccolta e trending DPCQA e CPPs



**DoE frazionale
(3 fattori/2 livelli/2 punti centrali)**



Revisione Control Strategy/TRA

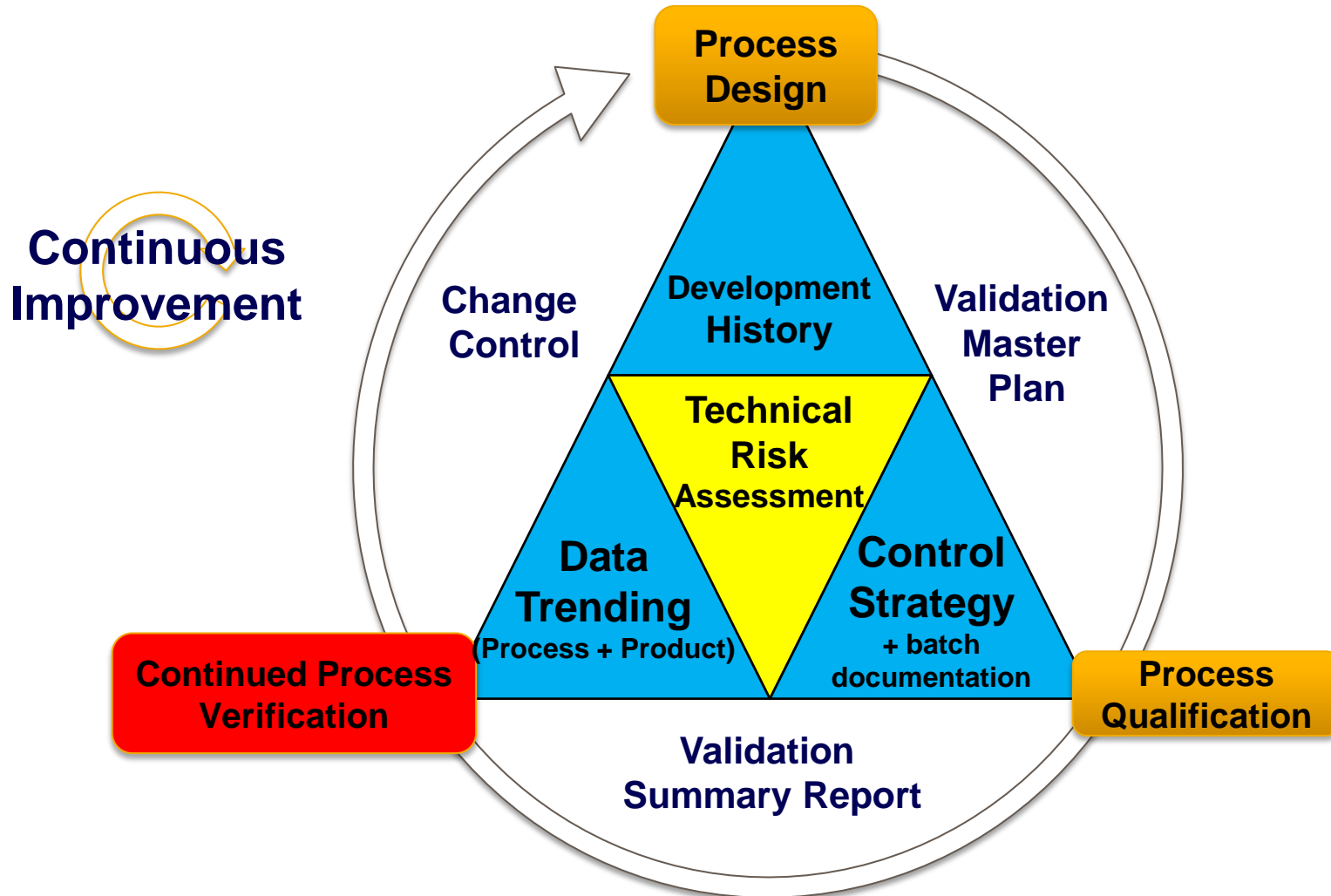


Dossier Submission



Control Verification

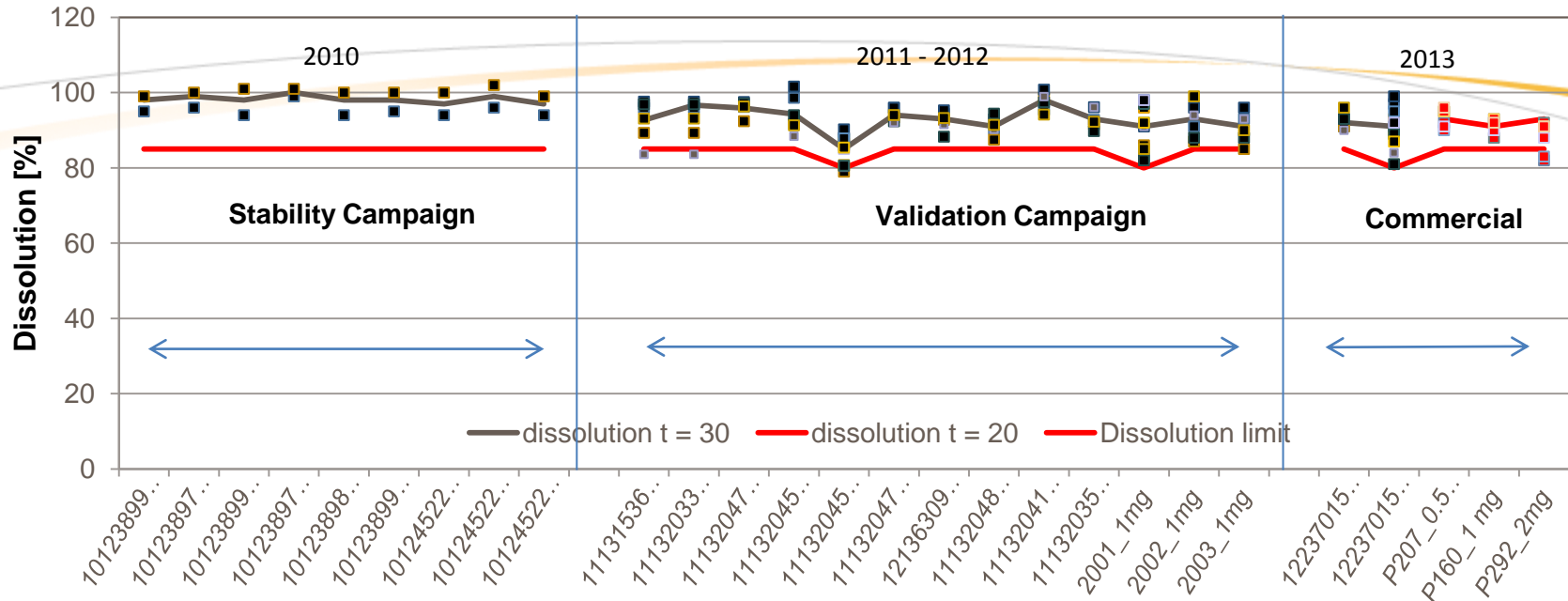
Monitoraggio delle performance dei processi produttivi di DS e DP durante la vita commerciale



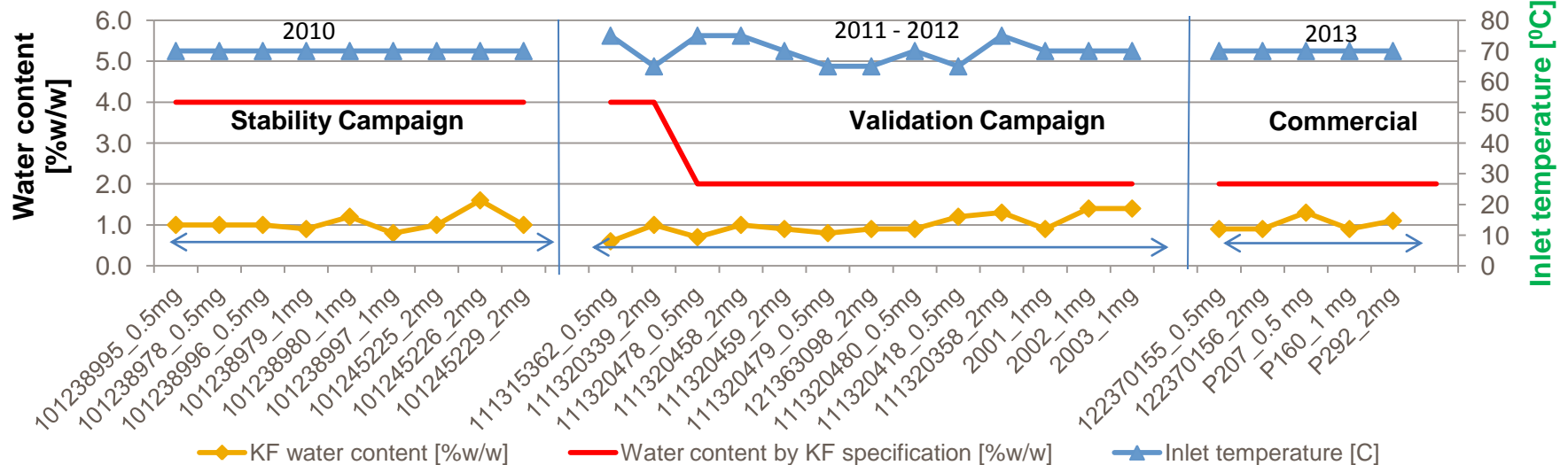
Trend continuo dei dati di prodotto/processo (DPCQAs e CPPs) per un effettivo continuous improvement

Trending Dati di Prodotto: Statistical Process Control

Dissolution on Release



Tablet Water Content (KF)



Conclusioni

- “Abbracciare” il rischio, dall’inizio (design) alla fine del ciclo di vita del prodotto
- Aspetti tecnici e qualitativi integrati in un’unica impalcatura basata sulle GUI internazionali che guidi la progettazione e la realizzazione di un processo produttivo robusto e riproducibile
- Definizione e industrializzazione di una Control Strategy efficace
(controllo input materials, IPCs, trending e revisione dei dati, mfg instructions)
- Ottimizzazione continua attraverso la valorizzazione dei piccoli miglioramenti