



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE

Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche - E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali - 4 CFU

Dott. Matteo Cerea

Il concetto di qualità nell'industria farmaceutica dallo Sviluppo alla Produzione

Marco Adami

Agenda

➤ **Introduzione**

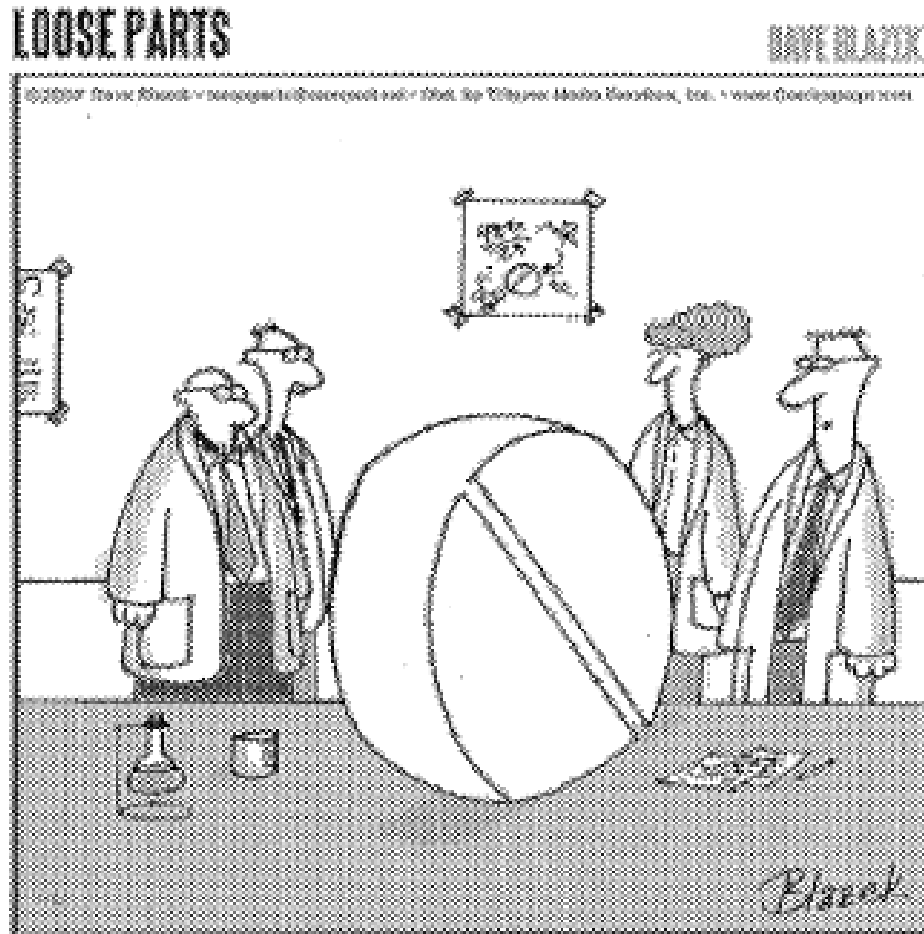
- I nuovi paradigmi di qualità nell'industria farmaceutica di oggi
 - ✓ Quality by Design e Sviluppo Farmaceutico
- Alcuni esempi pratici (basati su eccipienti)
- Conclusioni

Product Design

- Un nuovo “candidate drug” dovrebbe essere adeguatamente definito sin dalle prime fasi di sviluppo
 - ⇒ Decisione finale, presa nella fase iniziale dello sviluppo, tenendo conto di aspetti sia tecnici che di business, sulla natura del prodotto da portare sul mercato
- (apparentemente, questo è OVVIO; eppure, nella fretta di iniziare lo sviluppo, così da arrivare al più presto sul mercato, non è raro che l'industria farmaceutica sottovaluti l'importanza di questa fase di “design”)**
- Elemento cardine del product design è il “Target Product Profile” (TPP)

Product Design!!!

Loose Parts by Dave Blazek



http://www.interphexpuertorico.com/RNA/RNA_Interphex_V2/documents/2013/speaker-presentations/3_Manufacturing_-_Friday_-_Roy_Fennimore.pdf?v=635173726900141016

"I don't get it. We design one pill good for 240 maladies and Marketing tells us there's a design flaw."

TPP & QTPP (o TPQP)

- The Target Product Profile (TPP) is generally accepted as a tool for setting the strategic foundation for drug development – “planning with the end in mind”
 - ✓ It is a summary of the drug development program described in the context of prescribing information goals. It is currently primarily expressed in clinical terms such as clinical pharmacology, indications and usage, contraindications, warnings, precautions, adverse reactions, drug abuse and dependence, overdose, etc.
- Quality Target Product Profile (QTPP) is a term that is a natural extension of TPP for product quality. It is the quality characteristics that the drug product should possess in order to reproducibly deliver the therapeutic benefit promised in the label. The QTPP guides formulation scientists to establish formulation strategies and keep the formulation effort focused and efficient. QTPP is related to identity, assay, dosage form, purity, stability in the label.

Esempio di TPP: Prodotto Orale

Attributi critici	TPP
Malattia da trattare	Artrite
Tipo di pazienti	Adulti sopra i 40 anni e pazienti geriatrici
Via di somministrazione	Orale
Efficacia	Attività analgesica e anti-infiammatoria superiore alla attuale terapia “standard”
Sicurezza/Tollerabilità	Assenza di effetti avversi a livello gastro-intestinale
Farmacoeconomia	Costi ridotti grazie al fatto che si previene il progredire della malattia
Dosaggio e presentazione	Compresa rivestita a rilascio immediato Non più di due dosaggi
Confezionamento	Blister con barriera nei confronti dell’umidità
Processo	Apparecchiature standard per la produzione di compresse
Aspetto	Compresse di dosaggio diverso differenziate per colore
Territori per il mercato	Europa, Stati Uniti, Giappone
Costo prodotto	Non più del 10% del prezzo commerciale
Prezzo commerciale	Equivalente o inferiore a quello dell’attuale terapia standard

QTPP of a Generic IR (Immediate Release) Tablet (1/2)

QTPP Element	Target	Justification
Dosage Form	Tablet	Same Dosage Form as RLD
Dosage Design	Immediate Release	Design Needed To Meet Label Claim
Route of Administration	Oral	Same as RLD
Dosage Strengths	2.5, 5, 10 mg	Same as RLD
Container Closure System	PVC-ACLAR	May Be Different From RLD Commercial Considerations Safety & Stability Assurance
Pharmacokinetics	Immediate Release	Bioequivalent to RLD
Composition	Precedent and safe Inactive Ingredients	Not necessarily the same as RLD
Shelf life	Three years	At least Equivalent to RLD

QTPP of a Generic IR (Immediate Release) Tablet (2/2)

QTPP Element		Target	Justification
Drug Product Quality Attributes	Appearance	Pharmaceutical Equivalence Requirement	Equivalent to RLD or meeting Compendia or Other Applicable Standards
	Identification		
	Assay		
	Uniformity of Dosage Units		
	Related Substances		
	Water Content		
	Residual Solvents (if relevant)		
	Dissolution		
	Microbial limits		

QTPP Vs. Specifiche

- **Attenzione a NON confondere il QTPP con le specifiche del prodotto finito!**
 - ✓ Le specifiche sono una lista di test, con riferimento ai metodi analitici e ai relativi criteri di accettazione, che rappresentano i criteri standard di qualità **proposti e giustificati** dal fabbricante e **approvati** dalle autorità regolatorie

Esempio di specifiche Prodotto Finito: Comprese

Test	Metodo	Criterio di accettazione
Aspetto	Ispezione visiva	Testo descrittivo
Titolo	HPLC	95.0 – 105.0 % del dichiarato
Identificazione	A: Spettro IR B: Tempo ritenzione HPLC	Positiva
Sostanze correlate	HPLC	Una serie di limiti in %
Uniformità di contenuto	UV	EP 2.9.40
Durezza	EP 2.9.8	X – Y Newton
Uniformità di massa	EP 2.9.5	EP 2.9.5
Acqua	KF (EP 2.5.12)	Non più del 5%
Friabilità	EP 2.9.7	< 1%
Dissoluzione	Apparato 2 - HPLC	Non meno dell'80% in 30'
Qualità microbiologica	EP 2.6.12, 2.6.13	TAMC 10 ³ UFC/g; TYMC 10 ² UFC/g

QTPP Vs. Specifiche

- **Attenzione a NON confondere il QTPP con le specifiche del prodotto finito!**
 - ✓ “Conformità alle specifiche” significa che il prodotto in esame, quando analizzato in accordo con le procedure indicate, risponde ai criteri di accettazione stabiliti
 - ✓ Il QTPP, invece, non si identifica con le specifiche in quanto include test come la stabilità (o la bioequivalenza, per un generico) che non vengono effettuati per l’approvazione (“rilascio”) di ogni lotto di prodotto (API o prodotto finito)
 - QTPP è espresso in termini di identità, titolo, purezza, e stabilità, attributi che sono i cardini della parte di Quality del dossier di registrazione

Agenda

- Introduzione
- **I nuovi paradigmi di qualità nell'industria farmaceutica di oggi**
 - ✓ Quality by Design e Sviluppo Farmaceutico
- Alcuni esempi pratici (basati su eccipienti)
- Conclusioni

La Qualità

- Le aziende farmaceutiche operano in un ambiente molto “regolamentato” praticamente in tutti gli aspetti del loro ciclo di vita
- I prodotti farmaceutici sono progettati e sviluppati in modo da tener conto i requisiti delle GMPs (Good Manufacturing Practices) e di altri sistemi di qualità ad esse correlati, come le GLP (Good Laboratory Practices) e le GCP (Good Clinical Practices)

⇒ **GXP**

Good Manufacturing Practice (GMP – NBF)

- Parte di Quality Assurance che garantisce che i prodotti medicinali destinati all'uomo siano fabbricati in modo riproducibile e controllati in funzione di standard di qualità appropriati al loro impiego
- Principi e linee-guida in Directive 2003/94/EC per “medicinal products” e per “investigational medicinal products”
- La guida per l'interpretazione di questi requisiti si trova in Volume 4 of “The rules governing medicinal products in the European Union”, pubblicato dalla European Commission e relativi Annexes
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- La fabbricazione di prodotti medicinali in EU richiede l'ottenimento “Manufacturing and Importation Authorization”
- A seguito di una ispezione del sito produttivo, viene emesso per il fabbricante un certificato di Good Manufacturing Practice

Il sistema deve essere DOCUMENTATO e MONITORATO

Good Laboratory Practice (GLP)

Buone Pratiche di Laboratorio (BPL)

- Serie di regole e criteri per un sistema di qualità che riguarda il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi **non clinici** sono pianificati, effettuati, monitorati, registrati, riportati e archiviati, allo scopo di ottenere dati di elevata qualità
- Entrano in vigore nel 1979 in USA in 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 58, per regolamentare la conduzione degli studi di “safety”, così da assicurare la qualità e l’integrità dei dati sottoposti a FDA (conseguenza di molte carenze nella registrazione e conservazione dei dati, nell’addestramento del personale e nella gestione dei locali utilizzati e anche di frodi, rilevate da FDA in sede di ispezioni)
- Nell’ambito di uno sforzo collaborativo, OECD/OCSE (Organization for Economic Co-operation and Development/Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo) ha adottato le regole FDA nel 1981

Good Clinical Practice (GCP)

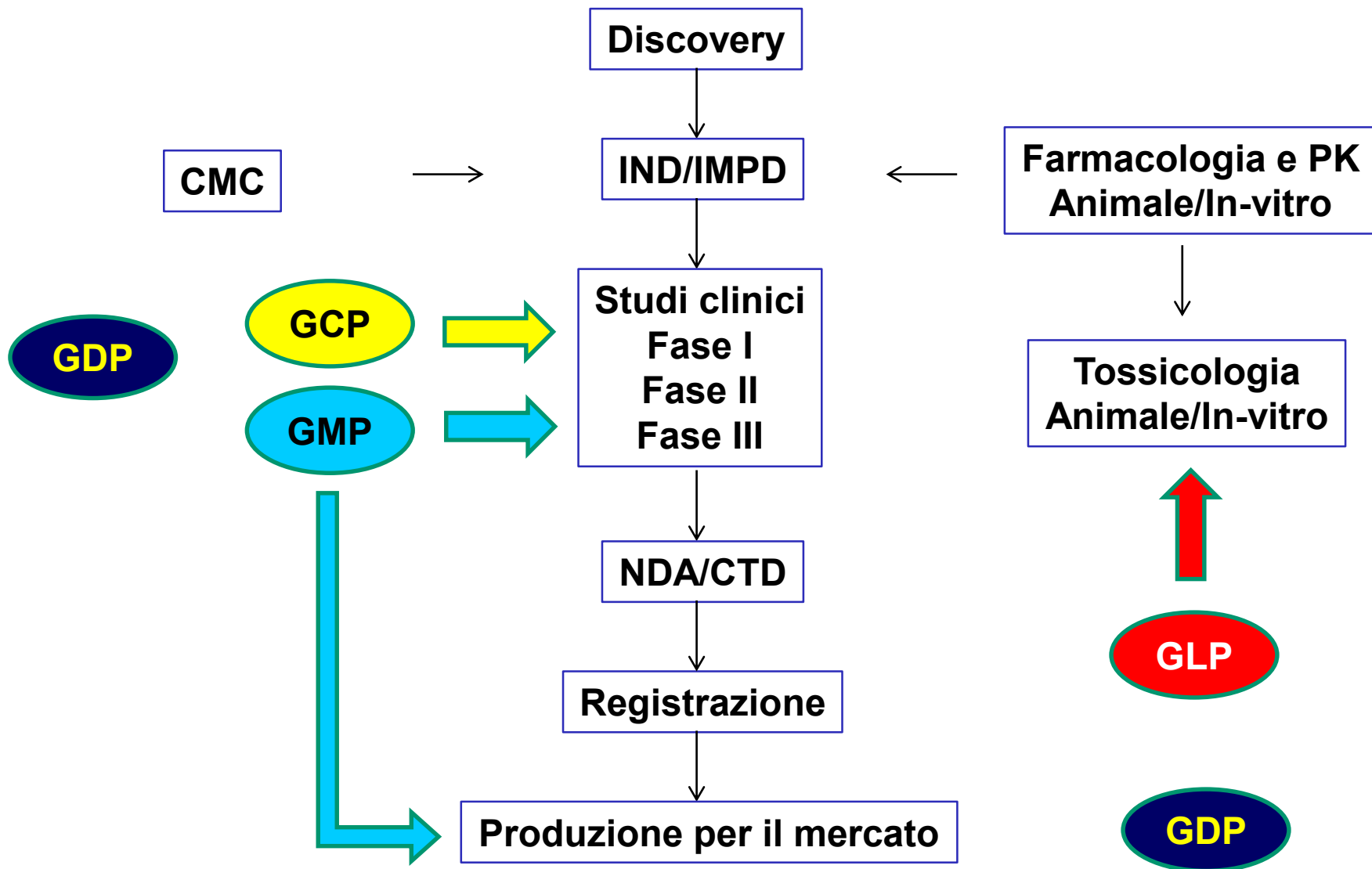
- Riguardano i prodotti medicinali ad uso umano e rappresentano uno standard di qualità di tipo etico e scientifico per progettare, registrare e riportare gli studi che coinvolgono la partecipazione di soggetti umani
- Il rispetto di questi standard fornisce la garanzia che i diritti, la sicurezza e la salute dei soggetti partecipanti allo studio siano protetti in maniera conforme ai principi della Dichiarazione di Helsinki e che i dati degli studi clinici siano attendibili
- I requisiti per la conduzione di studi clinici in Europa sono recepiti in Clinical Trial Directive (Directive 2001/20/EC) e GCP Directive (2005/28/EC) e questo contesto regolatorio è pubblicato in Eudralex – Volume 10 Clinical Trials Guidelines

Gli studi clinici riportati nella Marketing Authorization Application DEVONO essere condotti e documentati in accordo con le GCP

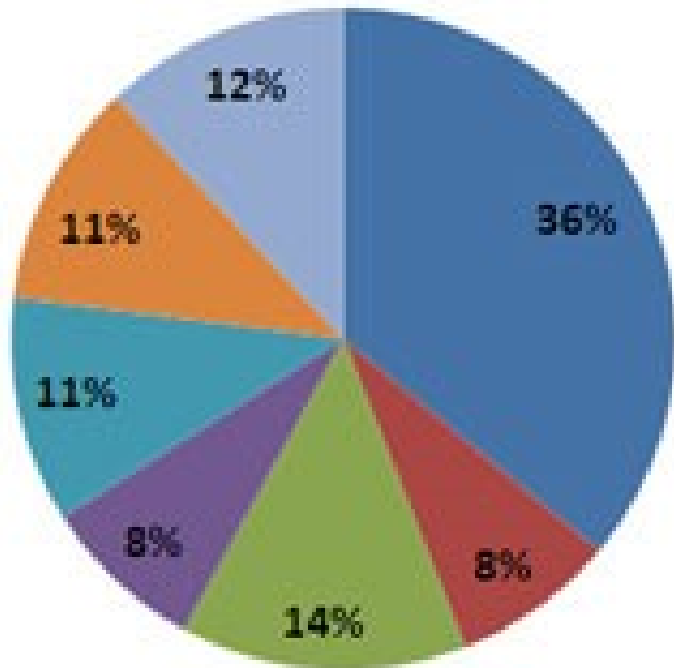
Good Distribution Practice (GDP)

- GDPs are a natural extension of GMPs, GCPs and GLPs, among other requirements for manufacturers of medicinal products and devices
- Principles
 - ✓ The level of quality of medicinal products should be maintained throughout the distribution network
 - ✓ A tracing system should enable any faulty product to be found
 - ✓ There should be an effective recall procedure

Regole GXP: Esempi applicativi



Costi molto elevati per mantenimento e monitoraggio **QUALITA'**



What is the single greatest threat to maintaining manufacturing processes at your facility? (June 2013 – June 2014)

Quality issues	36%
Facility/environment problems	8%
Process development problems	14%
Production equipment downtime	8%
Raw material supply problems	11%
Regulatory restrictions	11%
Business decisions to limit production	12%

“If we used a time machine to transport a pharmaceutical scientist from the 1960s into a current pharmaceutical production plant of today, it might be surprising to learn that they would already be very familiar with most of the processes and production techniques being used”

Lawrence Yu

Office of Pharmaceutical Quality

FDA CDER

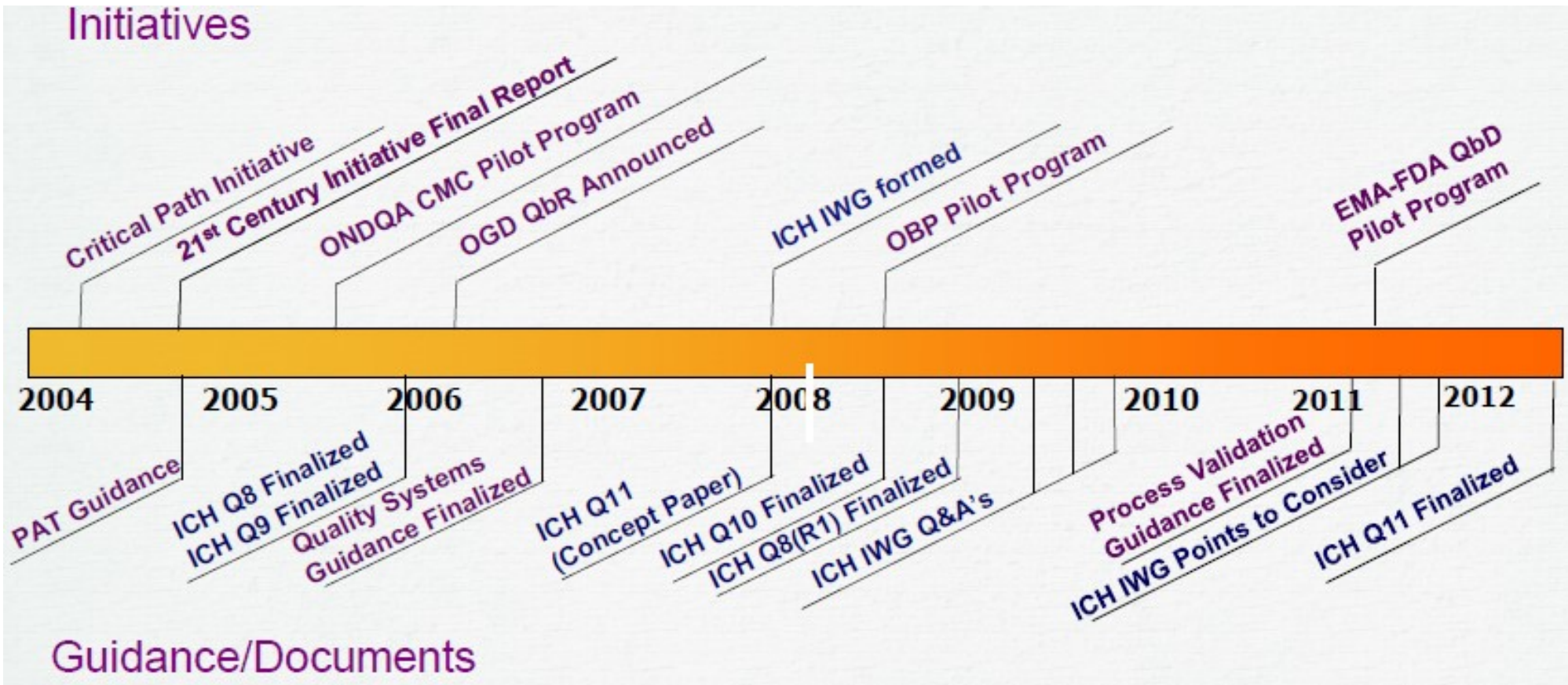
Introduzione ai nuovi paradigmi di qualità

- “Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century”, FDA, 2002
 - ✓ *Aims to promote a maximally efficient, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces high quality drugs without extensive regulatory oversight*
- “Innovation or stagnation – Challenge and opportunity on the critical path to new medical products”, FDA, 2004

Intento di queste iniziative: modernizzare lo sviluppo dei medicinali incorporando i più recenti avanzamenti scientifici

⇒ Leva per i nuovi paradigmi di sviluppo e di qualità dei prodotti medicinali: concetto di Quality by Design (QbD)

Iniziative e linee-guida sulla QUALITA'

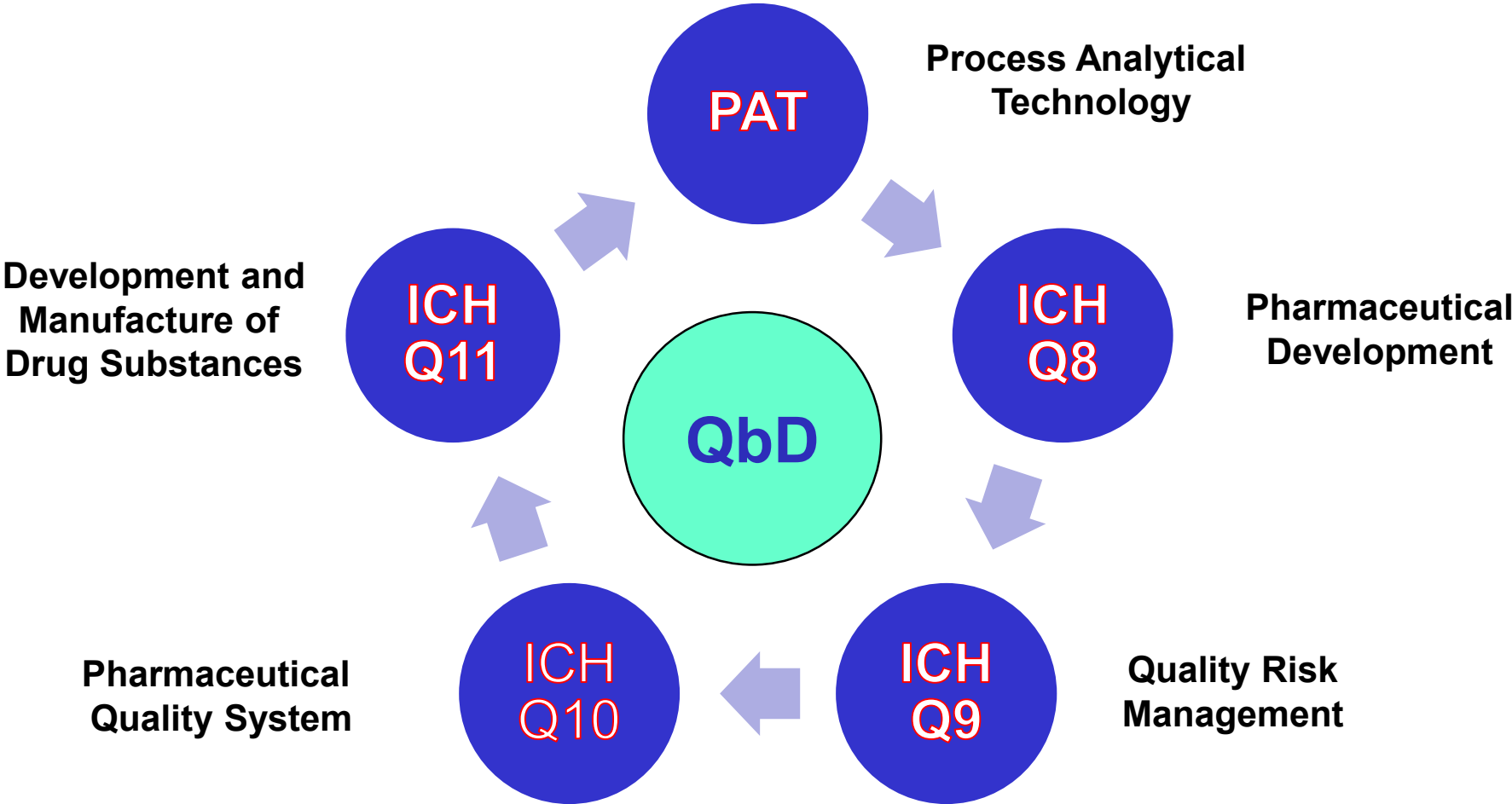


Sarah Pope Miksinski (FDA Division Director), DIA 2013 Annual Meeting

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM406884.pdf>

ONDQA: Office of New Drug Quality Assessment
 IWG: Implementation Working Group
 OBP: Office of Biotechnology Product

Evoluzione della qualità nel mondo farmaceutico



ICH Quality Guidances

- Recepimento a livello ICH^(*) delle 3 linee-guida
 - ✓ ICH Q8 – Pharmaceutical Development
 - Fornisce una guida sul contenuto della Sezione 3.2.P.2 del CTD
 - Descrive le buone pratiche di sviluppo farmaceutico
 - ✓ ICH Q9 – Quality Risk Management
 - Processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi di qualità del prodotto finito
 - Si applica per tutto il ciclo di vita: sviluppo, produzione commerciale, distribuzione, ritiro dal mercato
 - ✓ ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System
 - Sistema che facilita lo sviluppo e la produzione di prodotti di qualità
 - Si applica a API e Prodotto finito per tutto il ciclo di vita

(*) International Conference on Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

Introduzione ai nuovi paradigmi di qualità

- La percezione pubblica è che tutti i prodotti approvati siano sicuri ed efficaci e che abbiano i requisiti di qualità per trattare la loro condizione clinica indipendentemente da chi li ha prodotti
- Di conseguenza, per un fabbricante è decisamente più facile puntare al rispetto delle specifiche

“... it seems as though industry’s objective today is to continue to meet regulatory standards, which are minimal expectations, versus adopting a commitment to high-quality medicines”

Janet Woodcock - Director of FDA CDER

Agenda

- Introduzione
- **I nuovi paradigmi di qualità nell'industria farmaceutica di oggi**
 - ✓ **Quality by Design e Sviluppo Farmaceutico**
- Alcuni esempi pratici (basati su eccipienti)
- Conclusioni

Che cos'è il Quality by Design?

➤ QdD è una nuova “filosofia” regolatoria basata su target di qualità pre-definiti e su una **comprensione** approfondita su come formulazione e processo interagiscono e influenzano i Critical Quality Attributes (CQAs) di un prodotto

✓ Questa comprensione deriva da

- Conoscenza pregressa delle operazioni unitarie che si usano nella fabbricazione
- Dati sperimentali dal lavoro di sviluppo
- Letteratura scientifica

(invece, molte “submissions” si basano sulla determinazione empirica dei criteri di performance dall'analisi dei dati sperimentali)

QbD Definition (ICH Q8)

- Systematic approach to development
- Begins with predefined objectives
- Emphasizes product and process understanding and process control
- Based on sound **science and quality risk management**

Quality by Design

"Quality cannot be tested into products, quality should be built in by design" (ICH Q8)

- Per quanto nuovo, elementi di QbD erano certamente applicati anche prima dall'industria farmaceutica
- Il presupposto del QdD è che le caratteristiche di performance di prodotto e processo sono “disegnate” scientificamente per centrare obiettivi specifici e non derivate (+ o –) empiricamente dai risultati dei “test batches”
 - ✓ Qualità del prodotto dovrebbe avere un rischio accettabilmente basso di non rispondere agli attributi clinici desiderati
 - ✓ La gestione delle cause dei problemi ("root cause analysis") e dei cambiamenti post-approvazione è molto migliorata

Studi di Sviluppo Farmaceutico (ICH Q8)

- Elementi di minima da introdurre negli studi di sviluppo
1. Target Product Profile (TPP) e Quality Target Product Profile (QTPP)
 2. Identificare i CQAs potenziali del prodotto finito, così da consentire lo studio ed il controllo di quelle caratteristiche che hanno un impatto sulla qualità del prodotto
 3. Determinare gli attributi critici del principio attivo e degli eccipienti, così da selezionare tipo e quantità degli eccipienti per ottenere un prodotto di qualità desiderata
 4. Selezionare un appropriato processo di fabbricazione
 5. Definire la strategia di controllo
 - Insieme pianificato di controlli [riferiti a API, eccipienti, condizioni operative di apparecchiature ed ambienti, a IPC^(*) delle operazioni unitarie che hanno un impatto sulla qualità del processo a valle o sulla qualità del prodotto (impatto dell'essiccamento sulla degradazione; impatto della distribuzione granulometrica sulla dissoluzione), a specifiche del prodotto finito] derivati dalla comprensione di prodotto e processo, che assicurino la performance e la qualità del prodotto

(*) In-process controls

CQA

- Si definisce “attributo critico di qualità” (“Critical Quality Attribute” – CQA) una proprietà o caratteristica fisica, chimica o biologica che deve essere controllata direttamente o indirettamente e che deve essere entro un certo limite o intervallo appropriato per assicurare la qualità del prodotto – ICH Q8(R2)
 - ✓ I CQAs sono tipicamente associati all’API, agli eccipienti, agli intermedi e al prodotto finito

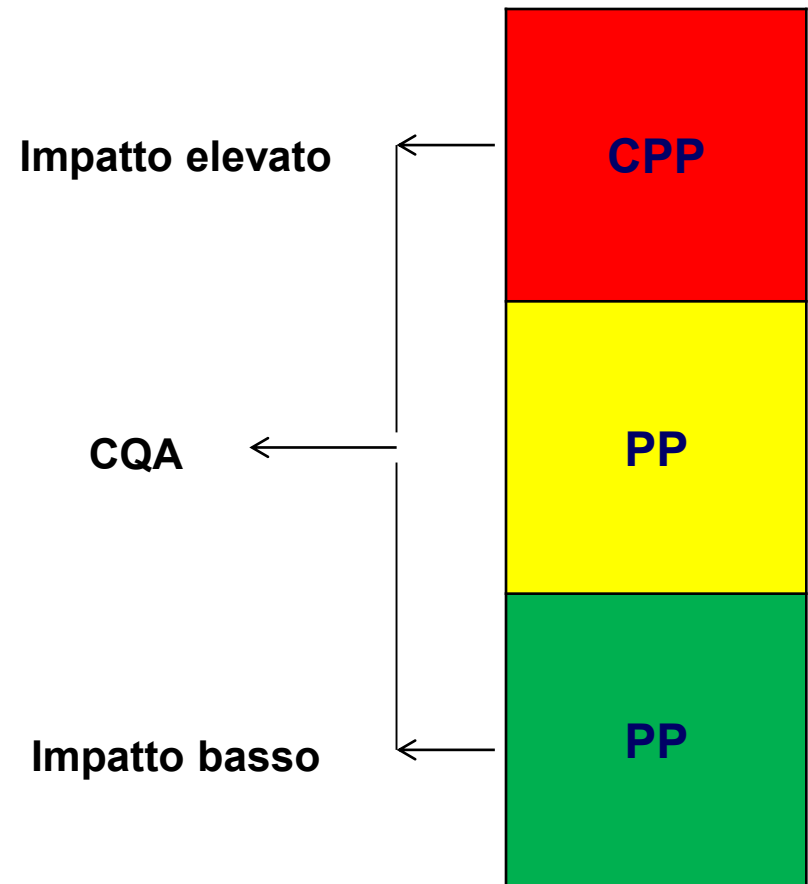
CMA e CPP

- “Attributo”: qualsiasi proprietà o caratteristica fisica, chimica o microbiologica di un materiale (API, eccipiente, solvente, prodotto intermedio, adiuvante di processo, ecc.)
 - ✓ Esempi: distribuzione granulometrica, profilo di impurezze, contenuto di acqua, densità, porosità, la sterilità, ecc.
- “Parametri di processo”: si riferiscono alle condizioni operative di un’operazione unitaria
 - ✓ Esempi: tempo, temperatura, pressione, velocità di rotazione, velocità di aggiunta, ecc.

Un attributo di un materiale (MA) o un parametro di processo (PP) diventa “CRITICO” quando un suo cambiamento può avere impatto significativo sulla qualità del materiale output: CMA e CPP

CPPs

- Un parametro di processo (PP) è un CPP quando ha un impatto elevato su un CQA
- CPPs sono responsabili di assicurare i CQAs desiderati
- CPPs sono identificati da una lista di “potenziali” CPPs (PPs) utilizzando risk assessment e attività sperimentali



Esempi di CPPs: Solidi Orali

Fase di produzione	Parametro di processo	Attributi di qualità
Miscelazione	Tipo e geometria miscelatore	Omogeneità miscela, Particle size & particle size distribution, Densità apparente (loose & tapped), Scorrevolezza
	Ordine di aggiunta	
	Grado di riempimento	
	Numero di rotazioni (tempo e velocità)	
	Barra di intensificazione (SI/NO)	
Macinazione	Tipo di mulino meccanico	Particle size & particle size distribution, Forma delle particelle, Densità apparente (loose & tapped), Scorrevolezza, Forma polimorfa
	Velocità di alimentazione	
	Configurazione martelli, coltelli, ecc.	
	Dimensioni e tipo setaccio	
Granulazione ad umido (High Shear)	Tempo mix prima dell'aggiunta legante	Consumo di potenza elettrica (controllo di processo), Uniformità miscela, Scorrevolezza, Contenuto umidità, Dimensioni e distribuzione dimensionale dei granuli, Resistenza meccanica e uniformità dei granuli
	Velocità, configurazione e posizione dell'impeller	
	Velocità e posizione del chopper	
	Tipo e posizione dell'ugello di spruzzo	
	Metodo di aggiunta del legante	
	Velocità, tempo di aggiunta e t° soluzione legante	
	Tempo miscelazione post-granulazione	
	Temperatura paniere	

Esempi di CPPs: Solidi Orali

Fase di produzione	Parametro di processo	Attributi di qualità
Essiccamento (letto fluido)	Volume, T° e punto di rugiada dell'aria in entrata	Dimensioni e distribuzione dimensionale dei granuli, Resistenza meccanica e uniformità dei granuli, Scorrevolezza, Densità apparente (loose & tapped), Umidità residua, Solventi residui
	Temperatura dell'aria esausta	
	Tipo di filtro	
	Grado di riempimento	
	Intervalli di scuotimento	
	Temperatura prodotto	
	Tempo totale di essiccamento	
Essiccamento (Vuoto/Microonde)	Temperatura camicia	
	Temperatura condensatore	
	Velocità impeller	
	Grado di vuoto	
	Potenza microonde	
	Campo elettrico	
	Temperatura prodotto	
Essiccamento (in vassoio)	Numero vassoi	
	Quantità di prodotto per vassoio	
	Tempo e temperatura di essiccamento	
	Flusso d'aria	

Esempi di CPPs: Solidi Orali

Fase di produzione	Parametro di processo	Attributi di qualità
Compressione	Velocità e forza di compressione	Aspetto, Peso e uniformità di peso, uniformità di contenuto, Durezza, Spessore, Disgregazione, Dissoluzione, Friabilità, Porosità
	Forza di pre-compressione	
	Tipo e velocità alimentatore	
	Disegno, altezza e vibrazioni della tramoggia	
	Spessore di riempimento matrici	
	Profondità penetrazione punzoni	
Film Coating (Letto fluido & Bassina)	Temperatura prodotto	Peso dei nuclei, Aspetto, Acquisto peso (%), Spessore del film, Uniformità di colore, Durezza, Spessore, Friabilità, Disgregazione, Dissoluzione
	Tempo di pre-riscaldamento	
	Ugelli di spruzzo (tipo/quantità/disposizione)	
	Velocità di spruzzo delle singole pistole	
	Velocità totale di spruzzo	
	Velocità rotazione bassina	
	Pressione aria di atomizzazione	
	Flusso, T° e punto di rugiada dell'aria in entrata	
	Temperatura aria esausta	
	Temperatura prodotto	
	Tempo totale di rivestimento	

Relazione CMA/CPP/CQA



$$\text{CQAs} = f(\text{CPP}_1, \text{CPP}_2, \text{CPP}_3 \dots \text{CMA}_1, \text{CMA}_2, \text{CMA}_3 \dots)$$

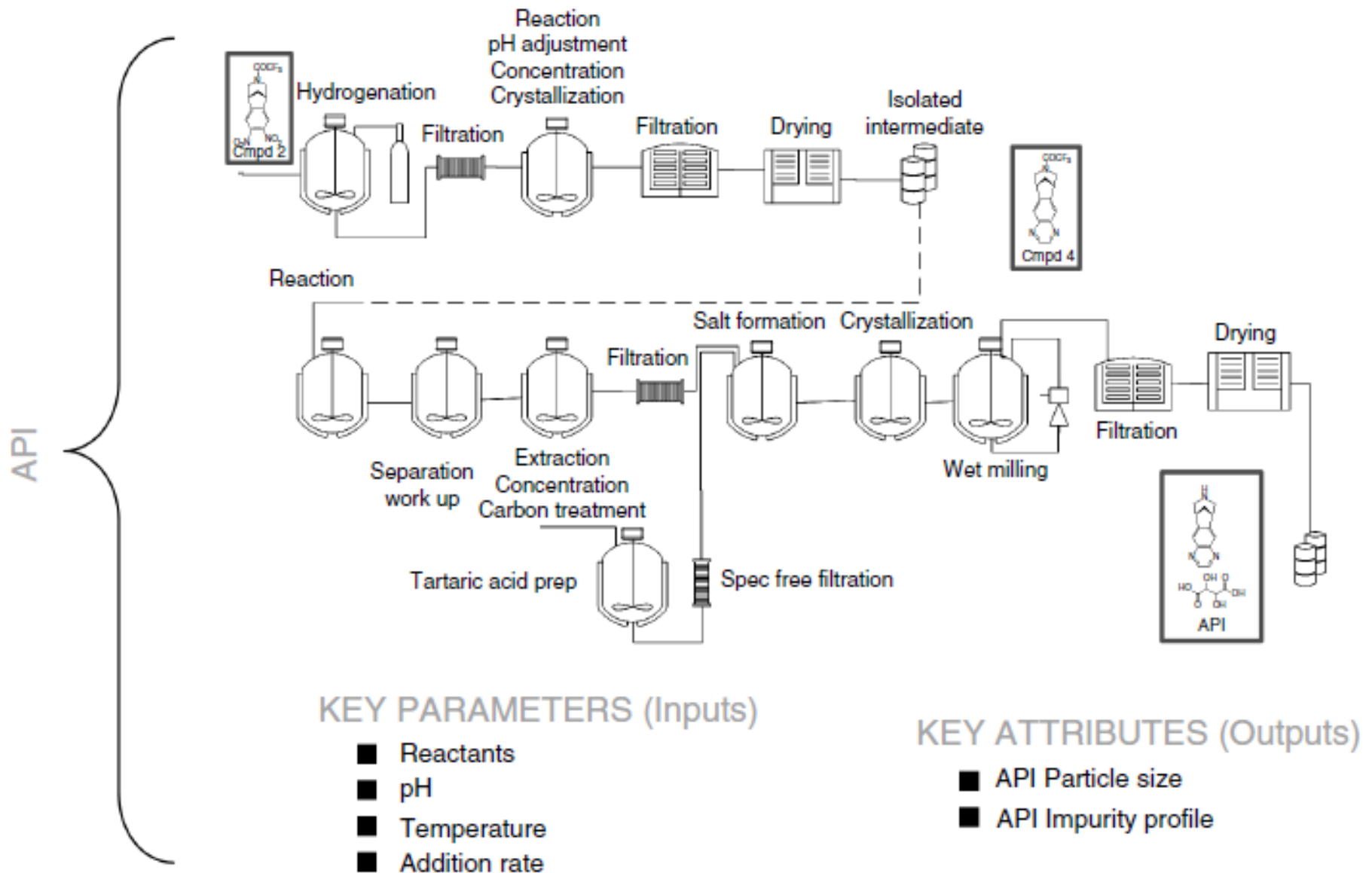
Elementi aggiuntivi per un “enhanced QbD approach to product development” (ICH Q8)

- Valutazione, comprensione e affinamento sistematici di formulazione e processo che includano
 - ✓ Identificazione, grazie a conoscenza pregressa, attività sperimentali e **valutazione del rischio**, gli attributi dei materiali e i parametri di processo che possono avere un effetto sui CQAs del prodotto
 - ✓ Identificazione delle relazioni funzionali che correlano gli attributi dei materiali e i parametri di processo ai CQAs del prodotto

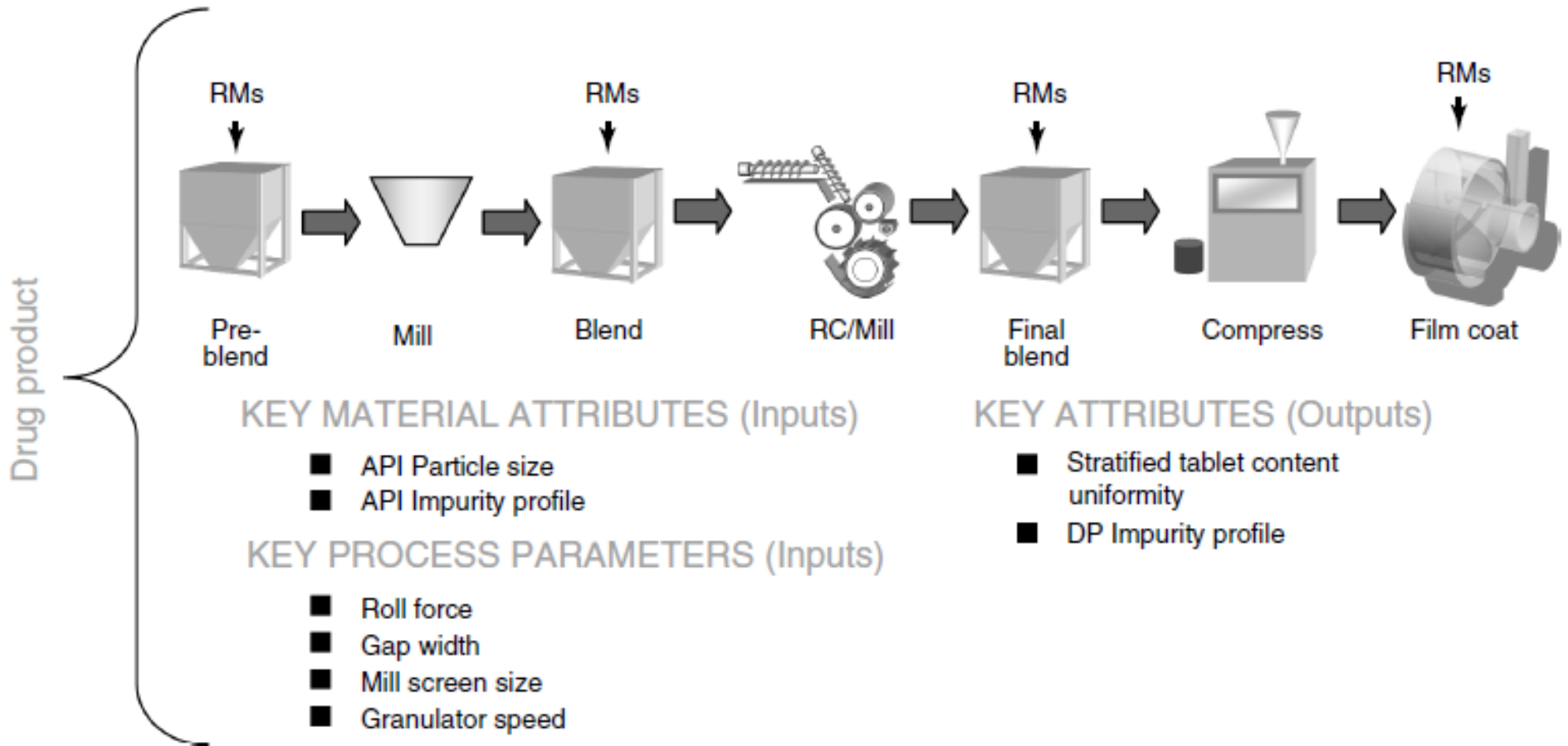
Elementi aggiuntivi per un “enhanced QbD approach to product development” (ICH Q8)

- Questa comprensione avanzata di prodotto e processo in associazione con “quality risk management” può portare ad una appropriata strategia di controllo che includa, ad esempio, una proposta di “Design Space” (“...the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality”) e/o controllo in tempo reale del prodotto
 - ✓ Questa conoscenza avanzata può essere ottenuta applicando, per esempio, DoE (design of experiments), PAT (process analytical technology), e/o conoscenza pregressa associate ai principi del quality risk management
- ⇒ **Questo approccio più sistematico favorisce il miglioramento continuo e l’innovazione per tutto il ciclo di vita del prodotto**

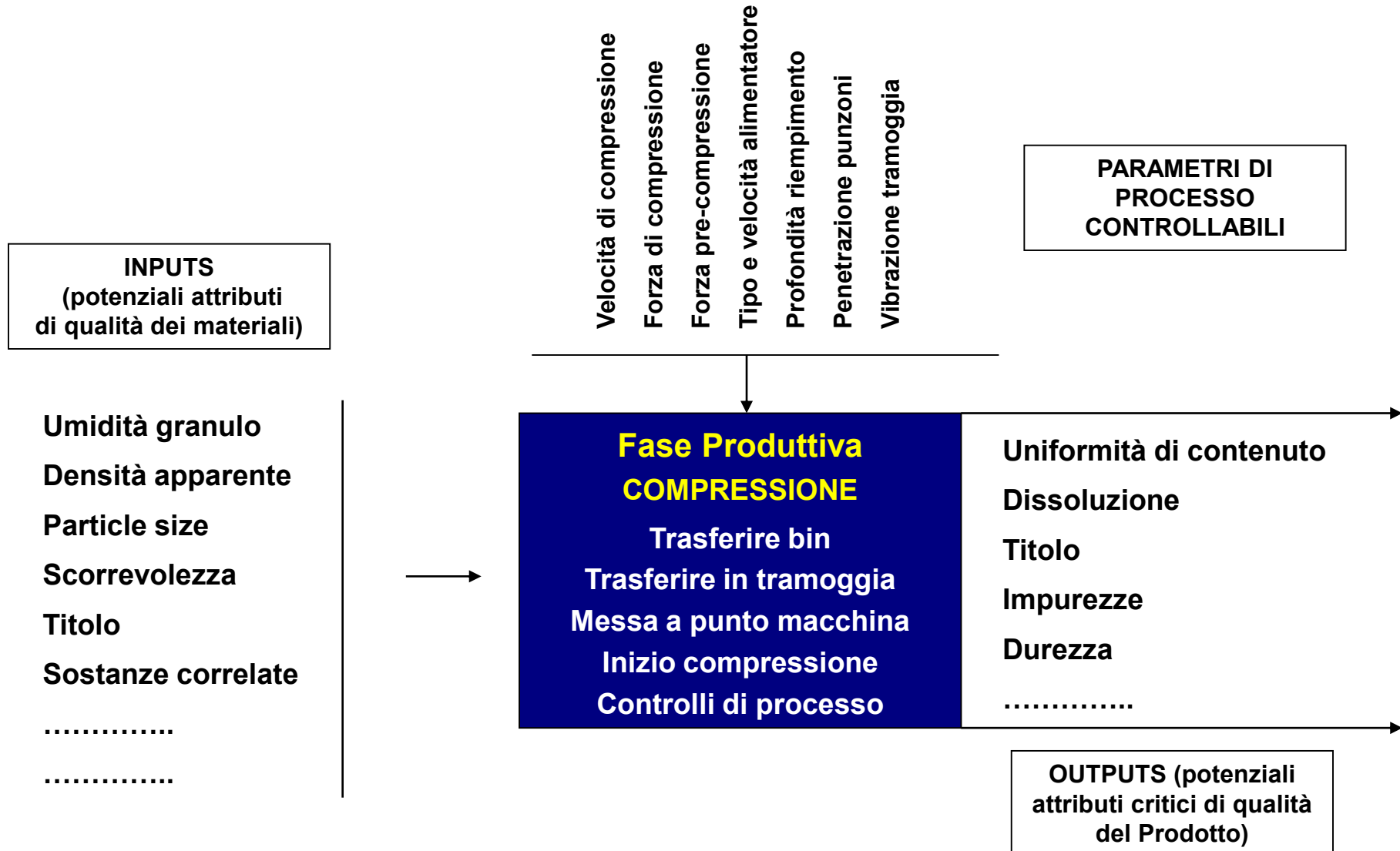
Process Map of API Manufacturing Process



Process Map of Drug Product Manufacturing Process

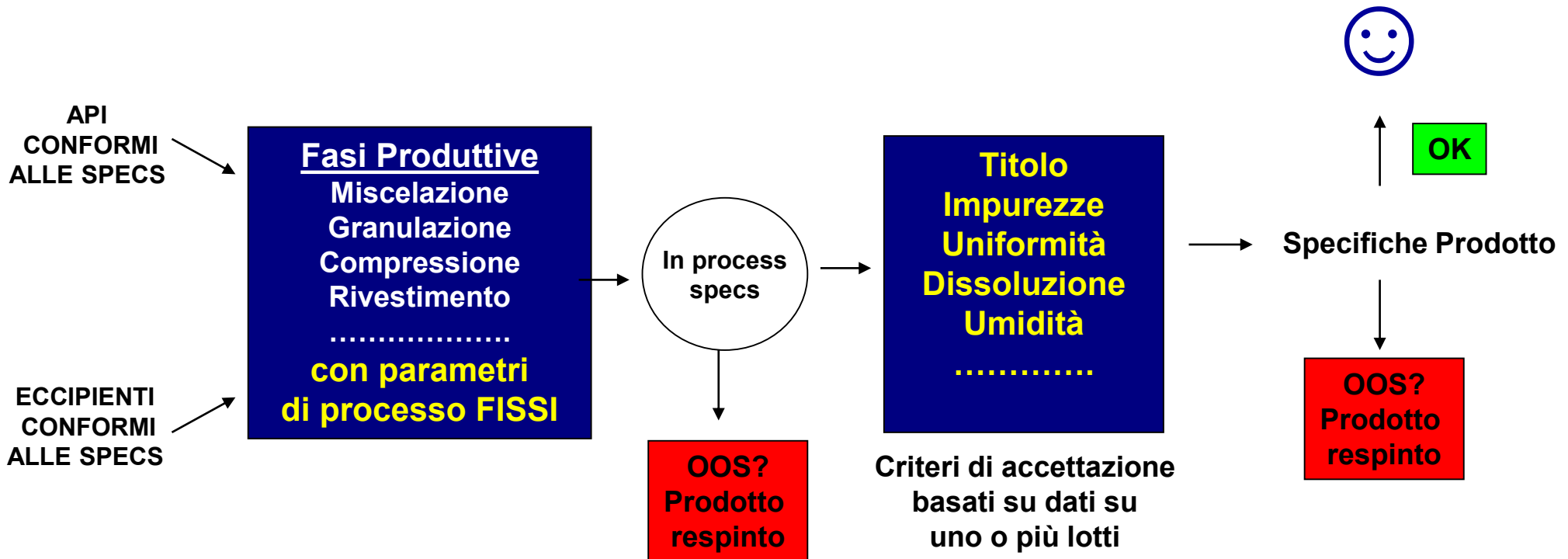


Identificazione dei CQAs



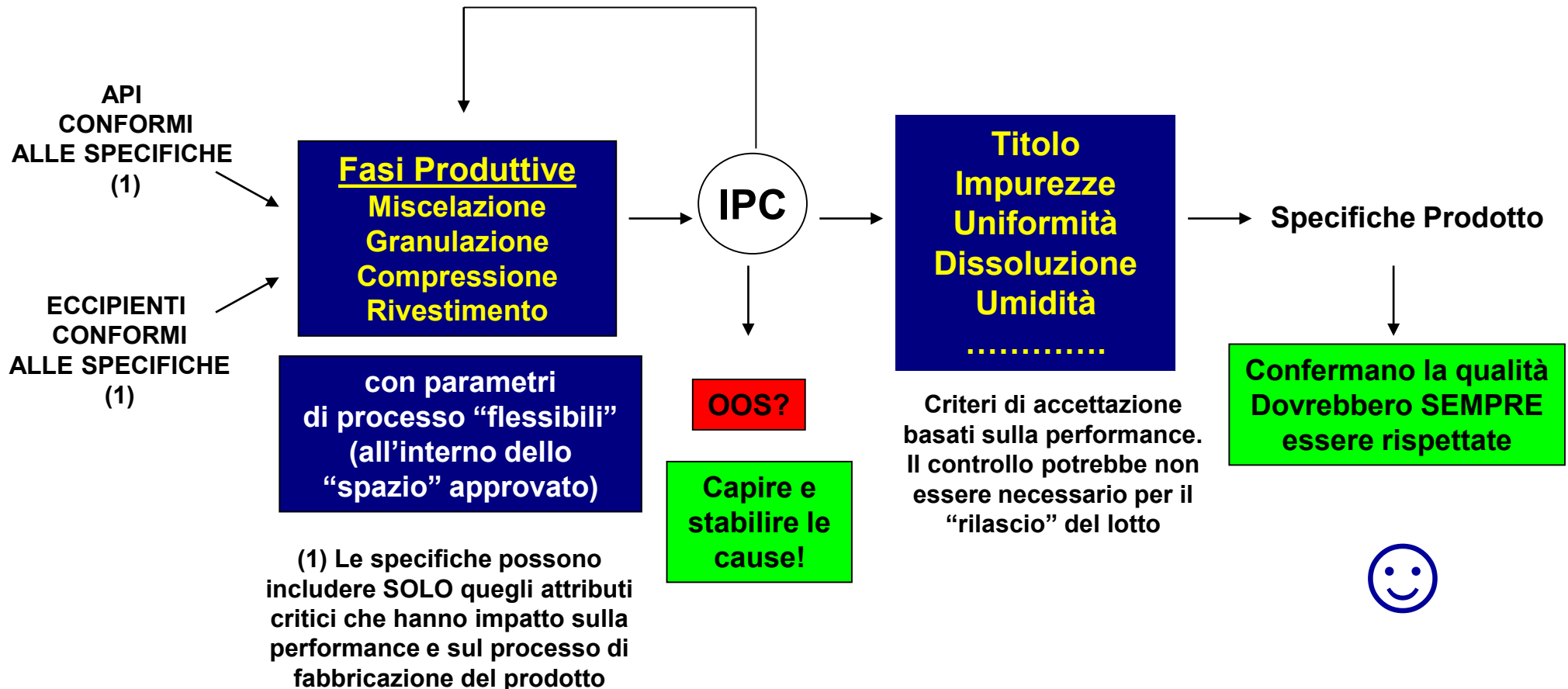
La situazione attuale

Diagramma di Controllo Qualità che utilizza **Quality By Testing (QbT)**



La situazione in QbD

Diagramma di Quality Assurance che utilizza **Quality By Design (QbD)**



In-Process Controls

- In-process controls (**IPC**) are checks that are carried out before the manufacturing process is completed
- The function of in-process controls is monitoring and – if necessary – adaptation of the manufacturing process in order to comply with the specifications
 - ✓ This may include control of equipment and environment, too
- Written procedures should be established and followed that describe the IPCs and tests as specified:
 - ✓ Tablet or capsule weight variation
 - ✓ Disintegration time
 - ✓ Content uniformity and homogeneity
 - ✓ Dissolution time and rate
 - ✓ Clarity, completeness or pH of solutions
- In-process controls may be performed in regular intervals during a process step (e.g. tableting, encapsulation) or at the end of a process step (e.g. granulation, blending)

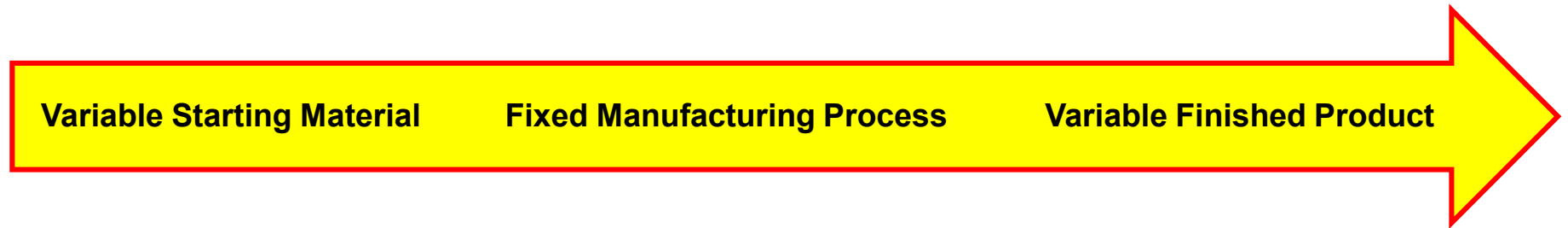
Specifiche

- Anche per un prodotto sviluppato in QbD ci sono delle specifiche, ma il loro ruolo è completamente diverso da quello dell'approccio tradizionale
 - ✓ Approccio tradizionale: ogni lotto deve essere analizzato e verificato per la sua rispondenza alle specifiche ed è tale rispondenza che assicura la riproducibilità del processo di fabbricazione
 - ✓ Paradigma QbD
 - I vari lotti non necessariamente sono analizzati a fronte di specifiche in quanto la comprensione del processo e/o il controllo del processo fornisce sufficiente evidenza che tutti i lotti, se analizzati, risponderebbero alle specifiche
 - Le specifiche sono cioè utilizzate *solo* per confermare la qualità del prodotto e non la riproducibilità e il controllo del processo

Approccio Attuale Vs. QbD

Attuale	QbD
Qualità assicurata dai controlli e dalle ispezioni	Qualità costruita nel Prodotto e nel Processo per “design” e basata sulla comprensione e conoscenza scientifica
Documenti regolatori ricchi di dati	Documenti regolatori ricchi di conoscenza (a dimostrare la conoscenza del prodotto e la comprensione del processo)
Specifiche basate sulla storia dei lotti	Specifiche basate sui requisiti di “performance” del prodotto
Il Processo è “congelato” e scoraggia i cambiamenti	Il Processo è “flessibile” entro il “design space” e consente un continuo miglioramento
Occhi puntati sulla “riproducibilità” (spesso evitando o ignorando ogni variazione)	Occhi puntati sulla “ robustezza ” (comprendendo e controllando ogni variazione)

Quality by End Product Testing Vs. QbD



Variable Starting Material

Fixed Manufacturing Process

Variable Finished Product

Traditional Manufacturing Process



Variable Starting Material

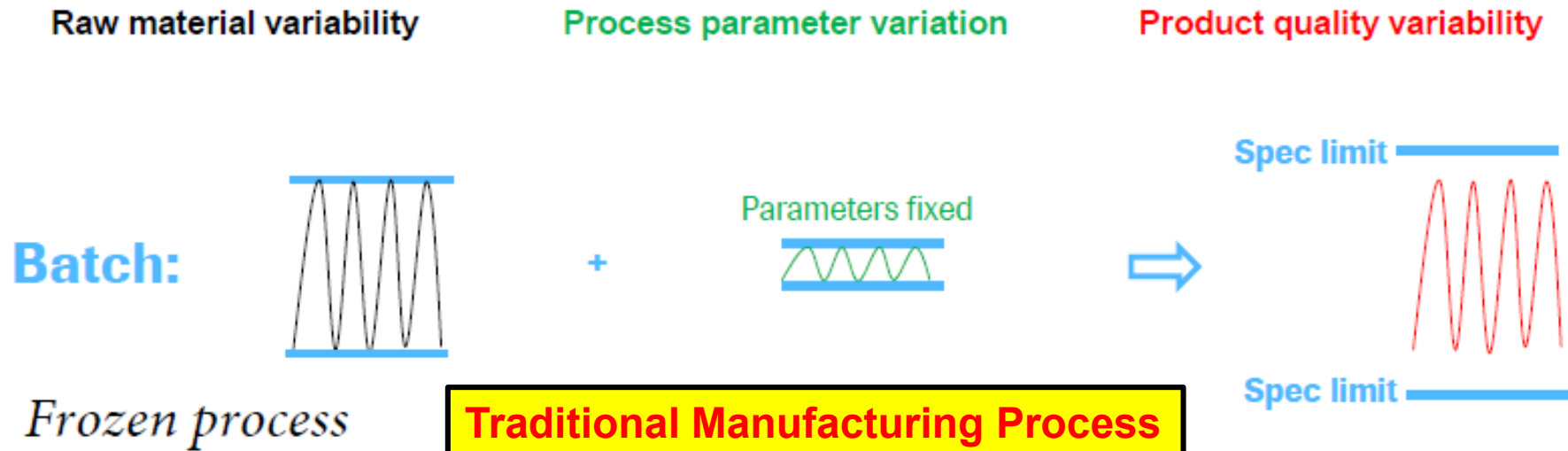
Controlled Manufacturing Process

Consistent Finished Product

QbD Manufacturing Process

Robustezza

- Capacità di un processo di dimostrare qualità e performance accettabili e al tempo stesso tollerare la variabilità dei parametri di input (API, eccipienti, condizioni operative, apparecchiature, fattori umani)



- Il QbD non riduce, di per sé, la variabilità delle materie prime, ma porta ad una riduzione della variabilità e dei difetti del prodotto finito perché aumenta la comprensione ed il controllo del prodotto stesso

Agenda

- Introduzione
- I nuovi paradigmi di qualità nell'industria farmaceutica di oggi
 - ✓ Quality by Design e Sviluppo Farmaceutico
- **Alcuni esempi pratici (basati su eccipienti)**
- Conclusioni

Eccipienti

- Tutti i prodotti medicinali dipendono dagli eccipienti per stabilizzare, consentire la fabbricazione, “rilasciare” il principio attivo
- Qualità ed efficacia di un prodotto medicinale dipende molto da come si comportano gli eccipienti
- Performance dell'API e degli eccipienti determina il beneficio per il paziente

Formulazione ROBUSTA - Eccipienti

- Capace di adattare la variabilità tipica di API, eccipienti e processi
- Selezione degli eccipienti in base a loro funzione e prove di compatibilità con API: molto utili per eliminare eccipienti incompatibili, ma quasi mai si considerano lotti diversi di eccipiente o fornitori diversi
 - ✓ Qualità del prodotto finito influenzata da variabilità di “impurezze” o di proprietà funzionali tra lotto e lotto di eccipiente

Eccipienti: Approccio tradizionale Vs. QbD

➤ Tradizionale

- ✓ Spesso uno stesso lotto di eccipiente e da stesso fornitore
- ✓ Formulazione “ottimizzata” e processi “congelati”
- ✓ Specifiche di Farmacopea

➤ QbD

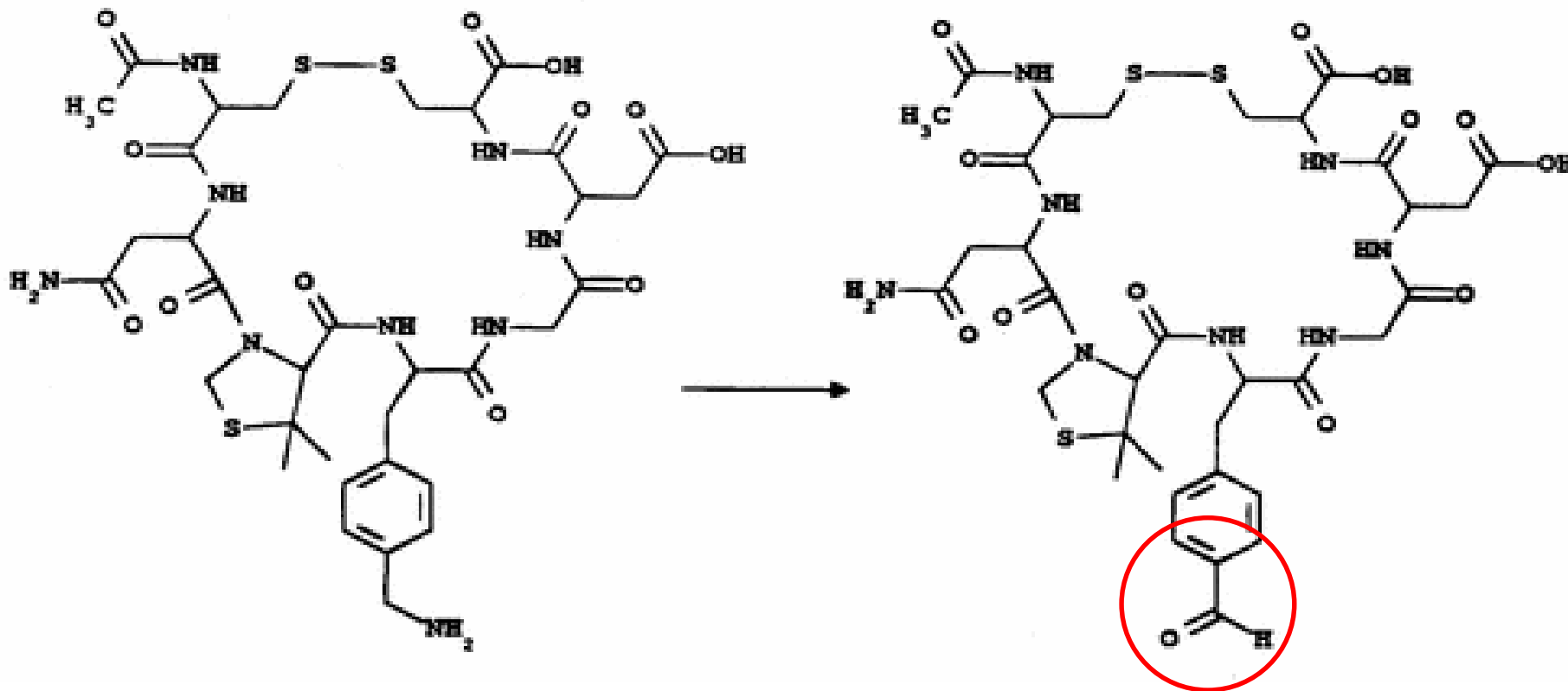
- ✓ Comprensione variazioni proprietà degli eccipienti in riferimento agli attributi di qualità del prodotto
- ✓ Costruire robustezza e flessibilità nel processo di fabbricazione
- ✓ Controllo degli eccipienti appropriato per garantire qualità del prodotto finito
- ✓ Monitoraggio continuo \equiv assicurazione continua qualità del prodotto

Case Study: Ossidazione indotta dall'Eccipiente

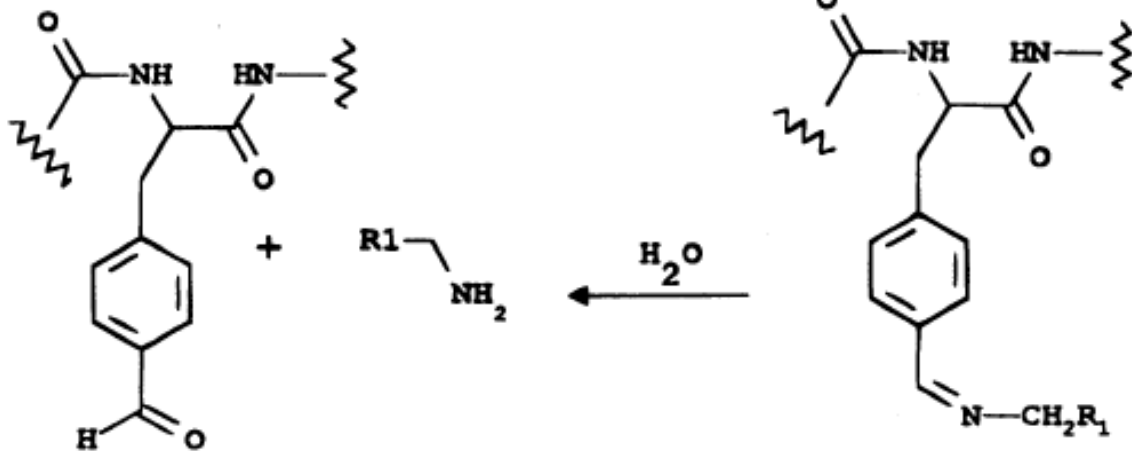
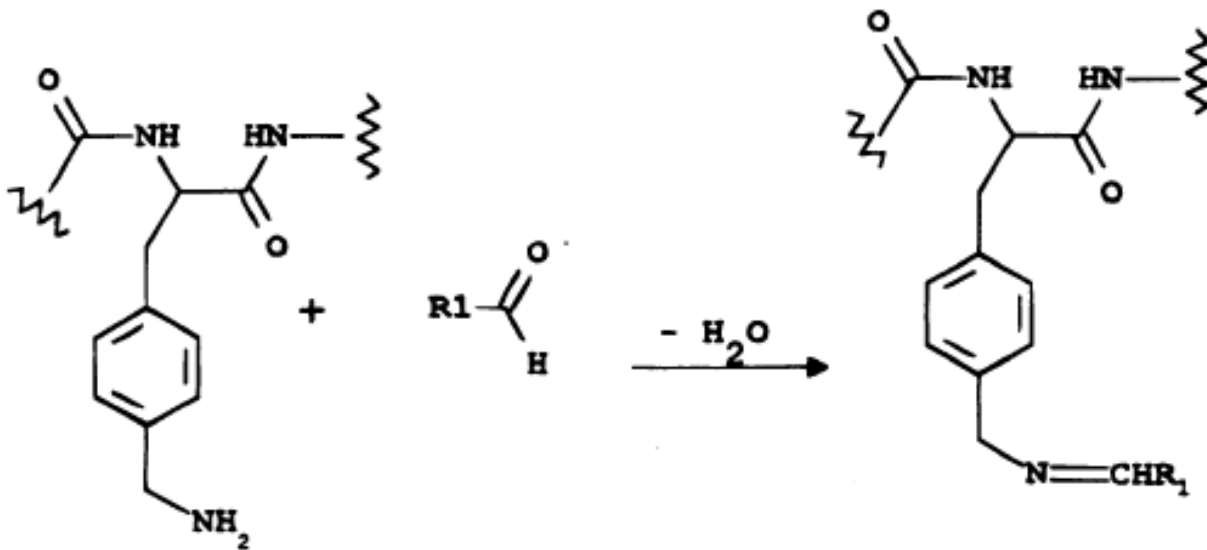
- Eptapeptide ciclico
- Inattivo per via orale
- Somministrazione IV
- pH massima stabilità in soluzione acquosa ~ 5
- Soluzione pronta acquosa non sufficientemente stabile
- Formulazione liofilizzata stabile anche a 30°C, ma a lungo termine (> 12 mesi) appare in RP-HPLC un prodotto di degradazione sconosciuto **NON** osservato negli studi di stabilità del principio attivo allo stato solido o in soluzione acquosa

Case Study: Ossidazione indotta dall'Eccipiente

- Formulazione liofilizzata
 - ✓ Peptide 5 mg/mL
 - ✓ Mannitolo 20 mg/mL
 - ✓ NaOH q.b. a pH 5.0
 - ✓ H₂O ppi q.b. a 2.0 mL in vials da 3 mL
- Isolamento del prodotto di degradazione per HPLC preparativa da campioni di liofilo sottoposti a condizioni stressate (60°C/4 settimane)
 - ✓ Caratterizzazione del degradato per UV, MS, Analisi Amino Acidi e NMR
 - ✓ Identificazione: derivato della benzaldeide generatosi per deamidazione ossidativa

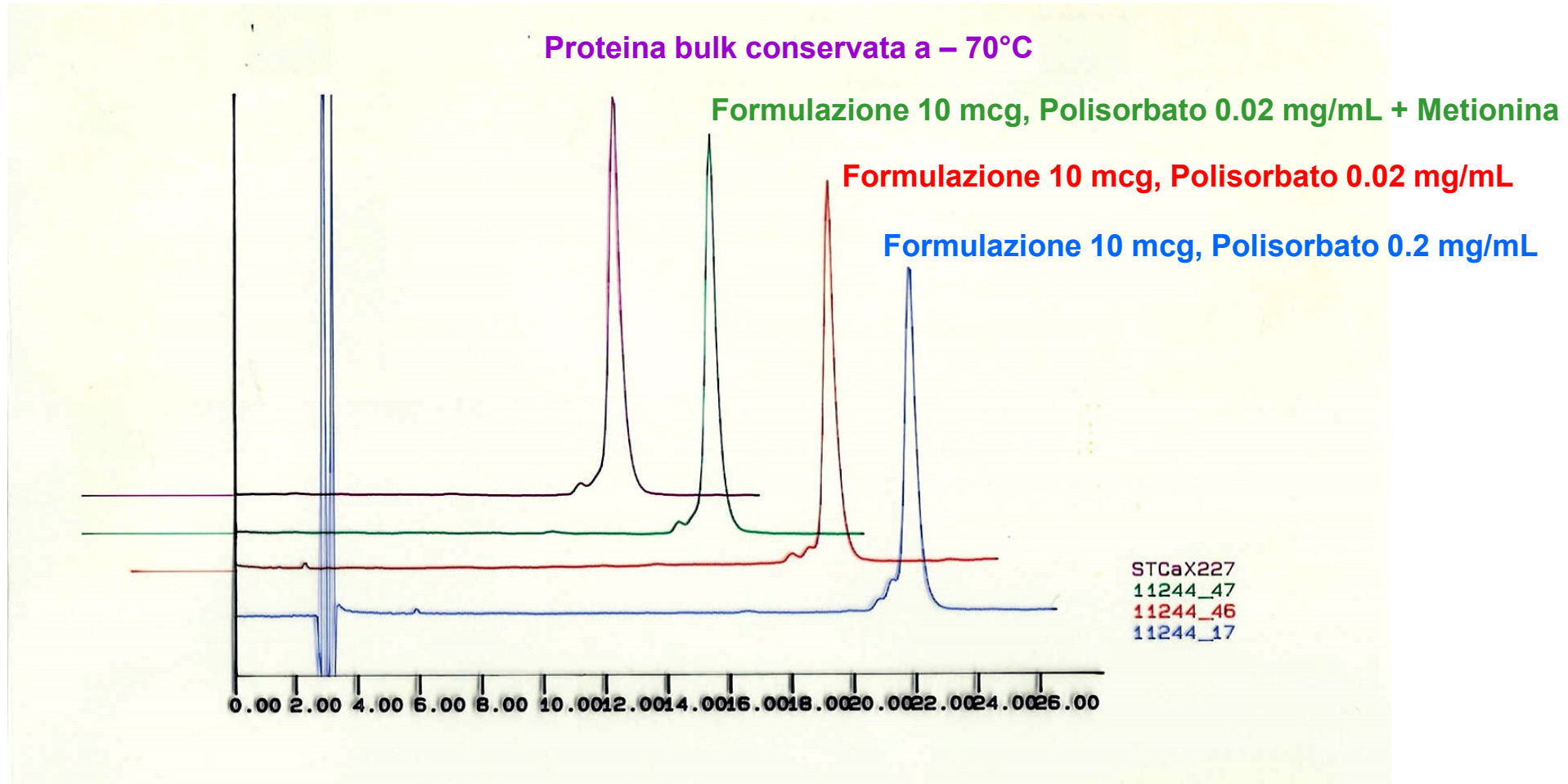


- Come può l'ossidazione avvenire nello stato solido in un liofilo chiuso sotto vuoto dove, pur non potendo escluderne la presenza al 100%, sembra poco probabile che la specie ossidante sia ossigeno molecolare?
- Poiché la degradazione ossidativa **NON** si verifica sull'API tal quale né in soluzione acquosa, è lecito pensare che il **Mannitolo sia implicato nell'ossidazione**



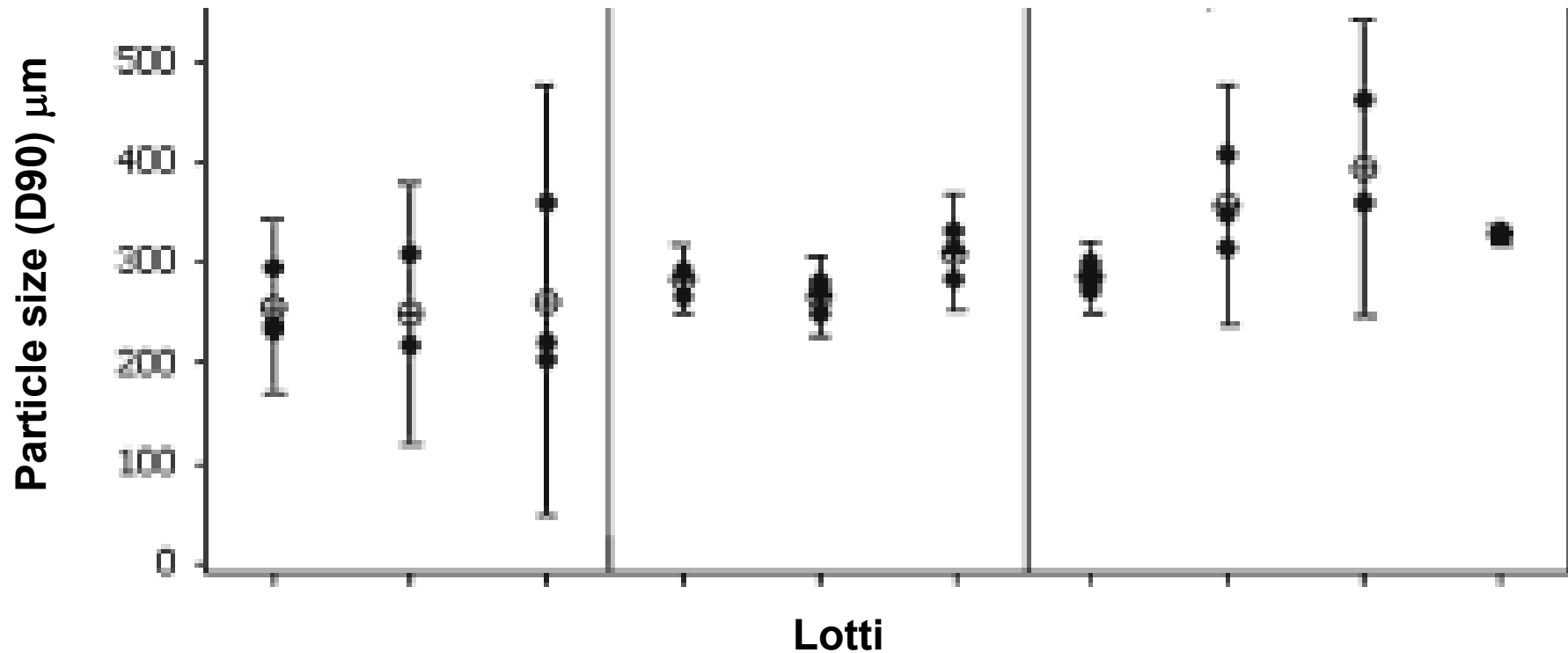
- Il lotto di Mannitolo utilizzato rispondeva alle specifiche di USP
- Zucchero riducente presente come impurezza (~ 0.1%) nel Mannitolo
 - ✓ Base di Schiff tra amina primaria del Peptide e gruppo aldeidico di tale impurezza
 - ✓ Tautomeria con doppio legame spostato in una configurazione più stabile (coniugazione con il fenile)
 - ✓ Idrolisi della nuova base di Schiff a generare il degradato benzaldeidico

Attenzione! Polisorbati contengono/possono formare nel tempo piccole quantità di perossidi!



Lattosio Anidro per Compressione Diretta

Variazioni di particle size inter- e intra-fornitore



Agenda

- Introduzione
- I nuovi paradigmi di qualità nell'industria farmaceutica di oggi
 - ✓ Quality by Design e Sviluppo Farmaceutico
- Alcuni esempi pratici (basati su eccipienti)
- **Conclusioni**

Technology Transfer

- Processo aziendale il cui obiettivo è il trasferimento della conoscenza del processo e del prodotto tra Sviluppo e Produzione o tra siti produttivi così da consentire la fabbricazione del prodotto
 - ✓ Questa conoscenza crea le basi per il processo di fabbricazione, per la “control strategy”, per la convalida di processo e per il continuo miglioramento durante il ciclo di vita del prodotto
 - ✓ Trasferimento della conoscenza da Sviluppo a Produzione NON è semplice, perché le due Funzioni aziendali sono tra loro molto diverse
- ⇒ **Ruolo chiave del Technology Transfer per questo suo porsi tra lo sviluppo farmaceutico (dove si crea la conoscenza) e, passando attraverso la convalida di processo, la produzione per il mercato (che deve realizzarsi in una situazione di controllo)**

Requisiti “ideali” di un prodotto trasferito dallo Sviluppo alla Produzione

- **Eccipienti: sicurezza di impiego, di uso consolidato per la via di somministrazione di interesse, disponibili nel Paese dove si fa la produzione commerciale, disponibilità da più di un fornitore qualificato, disponibilità di “Drug Master File” (DMF)**
- **Confezionamento primario: conforme ai requisiti ambientali e legislativi per i mercati cui il prodotto è destinato, disponibilità da più di un fornitore qualificato, disponibilità di DMF, buona e riproducibile funzionalità (rispondenza ai test d’uso e ai requisiti desiderati dal “cliente”)**
- **Formulazione e Processo: conoscenza delle relazioni tra CMAs, CPPs e CQAs**
- **Tecnologie produttive disponibili e consolidate al sito finale di Produzione**
- **Robustezza del prodotto finito**
- **Metodi analitici convalidati e facilmente applicabili dal Controllo Qualità**
- **Rispondenza dei lotti di prodotto finito alle specifiche**
- **Resa elevata e riproducibile**
- **Costo totale di produzione accettabile (in particolare se è presente un “device”)**
- **Stabilità: in linea con QTPP**

Grazie a tutti per l'attenzione!

m_adami@alice.it

marco.adami@unimi.it

