

Technológia és termék fejlesztés, innováció

(BMEVEMBM402)

1. Rész: Quality by Design (QbD)

2016. október 11.



BALLAGI ANDRÁS, PhD.

Tudományos szaktanácsadó
Richter Gedeon NyRT.



Címzetes egyetemi tanár
Gyógyszertechnológiai Modell Laboratórium
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi
Egyetem

Tartalom

- **Mi vezetett a QbD-hez?**
- **Mi a QbD?**
- **A QbD lépései a fejlesztést I a kereskedelmi gyártásig**
- **A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint 1.,2.,3.**
- **Három példa a QbD szerinti megközelítésre a Mab technológiák fejlesztésében – tenyésztés, tisztítás, készítményfejlesztés**
- **A hagyományos és a QbD megközelítés összehasonlítása**

Mi vezetett a QbD-hoz?

A gyógyszeripar hatósági szabályozásának alapja a **GMP** (Good Manufacturing Practice, Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat)

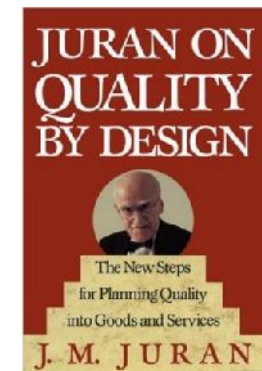
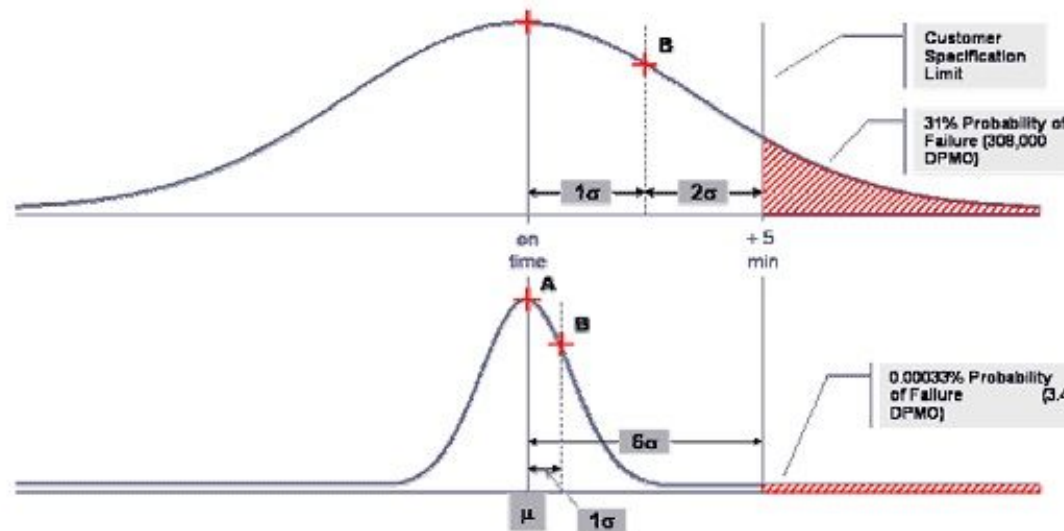
- Min ségírányítás
- Személyzet
- Helyiségek és berendezések
- Dokumentáció
- Gyártás
- Min ség-ellen rzés
- Panaszok és forgalomból való kivonás
- Önellen rzés

Ezek mégsem biztosítottak kell min séget, inkább csak a biztonságot.

Mi vezetett a QbD-hoz?

A gyógyszeripar helyzete az ezredfordulón

- az érvényben lévő szabályozás gátolja az innovációt
- nagy terhelést jelent a hatóságoknak
- nem terjedtek el a más iparágakban már használt modern minőség menedzsment (javító) módszerek (pl. 6σ)



1992

Subtitle: “New Steps for Planning Quality into Goods and Services”

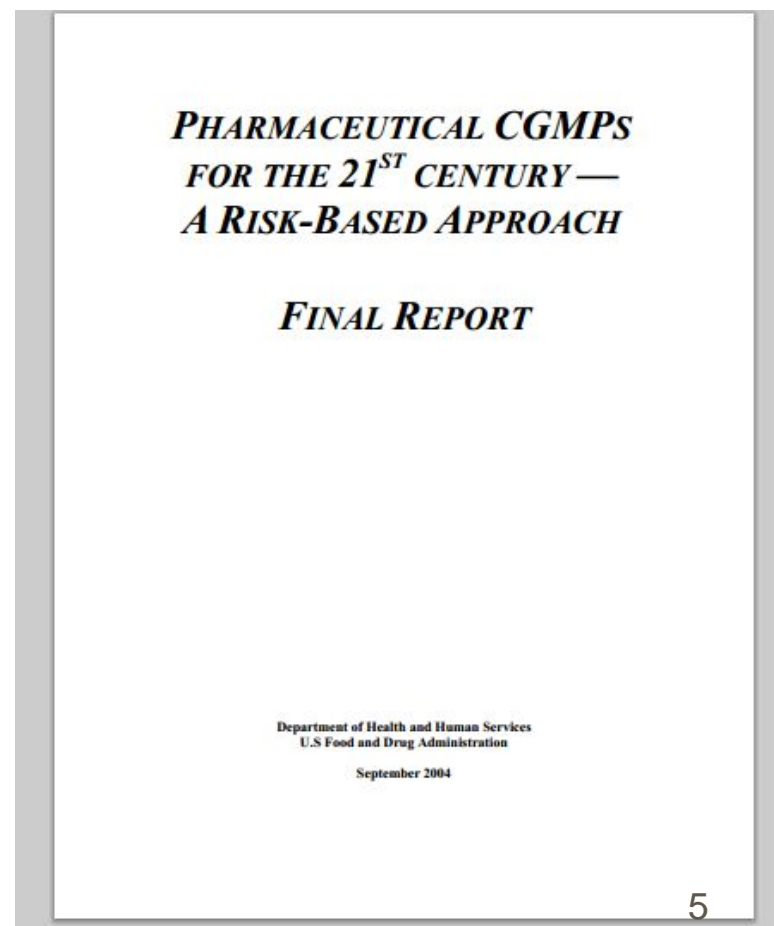
- Quality by Test (Pro- vs. Re-active)

Mi vezetett a QbD-hoz?

Sok más ipari ágazat használt már QbD elveket a minőség és a hatékonyság növelésére, miközben a gyógyszeripar lemaradt az autóipar, a számítógépipar és a fogyasztási cikkek ipara mögött.

FDA új kezdeményezései (2002)
- Pharmaceutical cGMPs for the
21st Century – A Risk-Based Approach

Cél: a gyógyszeripari termelés
modernizálása, a termék
minőség javítása



Mi vezetett a QbD-hoz?

A kezdeményezés fő elemei:

- kockázat alapú megközelítés
- modern tudományos eredmények alkalmazása
- modern minőség menedzsment módszerek bevezetése

2004 – cGMP elfogadása

- **Guidance for Industry – PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance**
- **Guidance for Industry – Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations**

ICH

The International Conference on Harmonization on Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Összehozza a gyógyszeriparért felelős hatóságokat és a gyógyszeripari termelőköt Európa, Japán és az USA területén a gyógyszeripari törzskönyvezés technikai és tudományos vonatkozásairól való tárgyalásra.

Az ICH küldetése az, hogy nagyobb összhangot érjen el a résztvevők között, hogy biztonságosabb, hatásosabb és magas minőségű gyógyszerek kerüljenek kifejlesztésre és törzskönyvezésre egy minél forráshatékonyabb módon.

ICH Guidelines

Q1: STABILITY

Q2(R1): ANALYTICAL VALIDATION[Text and Methodology]

Q3: IMPURITIES

Q4: PHARMACOPOEIA

Q5: QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS

Q6: SPECIFICATIONS

Q7: GOOD MANUFACTURING PRACTICES [Guide for Active Pharmaceutical Ingredients]

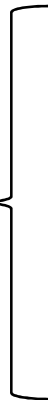
Q8(R2): PHARMACETICAL DEVELOPMENT 2005 nov.

Q9: QUALITY RISK MANAGEMENT 2005 nov.

Q10: PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM 2008 jún.

Q11: DEVELOPMENT & MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES [Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities] 2012 nov.

QbD



A QbD tehát...

- **Egy szisztematikus fejlesztés amely előre meghatározott célokkal indul és biztosítja a termék és az eljárás valamint a termelés szabályozás teljes megértését a tudomány és a minőségre irányuló kockázatelemzés segítségével. (ICH Q8R2).**
- **A Quality by Design a minőség előre történő „beépítését” célozza, nem pedig utólagos teszteléssel történő biztosítását. Vagyis meg kell állapítani előre, hogy hol vannak a kockázatos pontok, és tervet kell készíteni az elkerülésükre, vagy minimalizálásukra.**

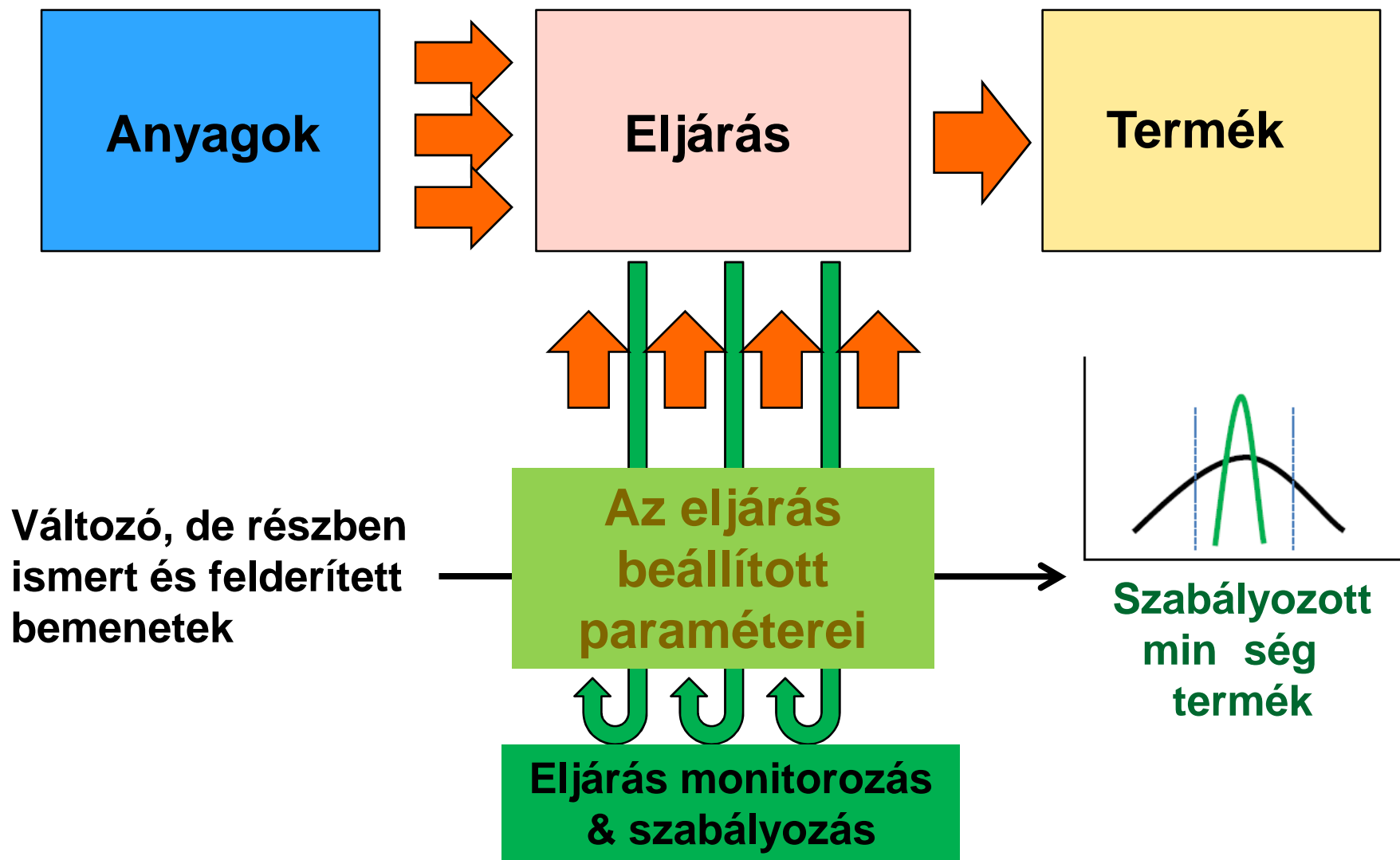
Quality by „test”

A minőség biztosítása tesztelés útján



Az eljárás változásai miatt validálás kell

Quality by „design”: a szabályozott eljárás



A QbD lépései

1. Lépés – Eljárás fejlesztés (Process Design): A kereskedelmi tételek eljárásának kifejlesztése azon tudás alapján, amelyet fejlesztés és a méretnövelés kapcsán volt szerezhet .

2. Lépés – Eljárás min sítés (Process Qualification): Ebben a lépésben a kialakított eljárás kiértékelése történik annak érdekében, hogy meghatározzák alkalmas-e az eljárás reprodukálható kereskedelmi tételek el állítására.

3. Lépés – Folyamatos eljárás bizonyítás (Continued Process Verification): Folyamatosan bizonyosságot kell szerezni arról a rutin termelés során, hogy az eljárás a korábban megállapított keretek között kézben tartható.

[FDA Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices, Jan 2011]

A QbD lépései

Lépés	Cél	Tipikus tevékenység
1. Lépés Eljárás fejlesztés Process Design	<p>A kereskedelmi tételek eljárásának kifejlesztése azon tudás alapján, amelyet fejlesztés és a méretnövelés kapcsán volt szerezhet .</p> <p>Az eredménye ennek a fejlesztésnek egy olyan eljárás, amely alkalmas állandó minőség és a CQA-nak megfelelő terméket előállítani</p>	<p>Termékfejlesztés</p> <p>A termék és az előállító eljárás összehangolása QbD szerint</p> <p>Kísérlettervezés (Design of Experiment)</p> <p>Kísérletek végrehajtása az eljárás optimális paramétereinek megállapítására, a variabilitás minimalizálása és jellemzése, és a szükséges szabályzók megállapítása és beállítása</p> <p>Kockázatelemzés</p>

A QbD lépései

Lépés	Cél	Tipikus tevékenység
2. Lépés Eljárás min sítés Process Qualification	Annak bizonyítása, hogy alkalmas-e az eljárás reprodukálható kereskedelmi tételek el állítására.	Épület és berendezések tervezése, építése, kvalifikálása Eljárás validálás (bizonyítás) Statisztikai analitikai módszerek alkalmazása az eljárás paraméterein az eljárás állandó min séget biztosító képességének megértéséhez és bizonyításához

A QbD lépései

Lépés	Cél	Tipikus tevékenység
3. Lépés Folyamatos eljárás bizonyítás Continued Process Verification	Folyamatosan bizonyosságot kell szerezni arról a rutin termelés során, hogy az eljárás a korábban megállapított keretek között kézben tartható.	Product review: SOP adatgyűjtés minden sarzsról Adatok tendenciáinak feltárása statisztikai analízissel Készülék és épületfenntartás, kalibrációk Vezetőség általi átvizsgálás, ellenőrzés, visszajelzések a munkatársaktól, javaslatok tökéletesítése az eljárásról szerzett tapasztalatok alapján.

A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint I.

- **A Céltermék Profil , vagyis a „Target Product Profile” (TPP) megalkotása**
 - hatásmechanizmus, várható mellékhatások
 - gyógyszerforma
 - hatáserősség (adagolási egység hatóanyag tartalma)
 - minőségi kritériumok

Non-Hodgkin Lymphoma kezelésére

Példa

Hatásossági kérdések:

- kötődés a B sejtek (tumorsejt) Lymph1 felületi antigénjéhez és ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) aktivitás révén a B sejtek elpusztításának stimulálása
- nem zárható ki a CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) aktivitás sem
- infúzióként kerül beadásra 10mg/kg dózisban 6 héten át
- a kezelés eredményeként a betegek 40%-ánál várnak pozitív eredményt (progression-free survival)

A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint I.

- A „*Target Product Profile*” (TPP) példa folytatás:

Biztonságossági kérdések:

Példa

- általános mellékhatást az beadás módjához kapcsolódóan várnak, ami az infúzió idejére korlátozódik
- súlyos mellékhatást ritkán valószínűsítenek
- toxikus hatás a szomszéd sejtekre nem valószínű, a vesére és májra kifejtett toxikus hatást szintén alacsony szintre várják

Készítmény:

- 75mg/ml koncentrációjú steril folyadék egyszer használatos üvegben lehet, végtéve a 25mg/ml-re való hígítást
- 5 °C-on legalább kétéves, 25 °C-on 14 napos lejárati idő
- a hatóanyag kompatibilis az izotóniás sóoldattal illetve 5%-os dextróz oldattal
- a készítmény színtelen vagy enyhén sárgás színű, látható részecskéktől mentes

A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint II.

- A Kritikus Minőségi Paraméterek

„Critical Quality Attributes – CQAs” meghatározása

- fizikai, kémiai, biológiai, mikrobiológiai sajátságok, amelyek a hatásosságot és a biztonságosságot befolyásolják
- kockázatelemzés intenzív alkalmazása (kockázat szerinti rangsorolás)
- korábbi fejlesztések során nyert ismeretek alkalmazása

Aggregáció:

- lehetséges nagyobb immunogenetikus hatás
- befolyásolják a Lymph-1 receptorhoz való kötődést

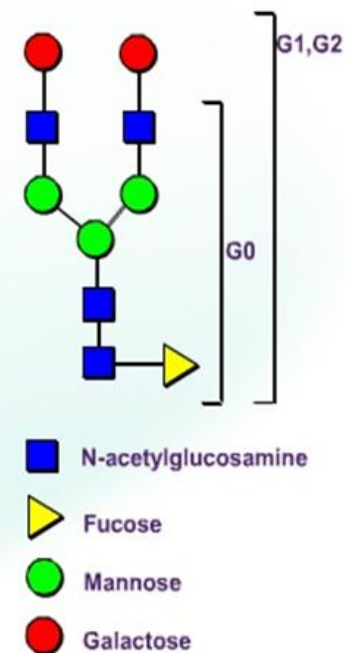
Glikoziláció: A nehéz lánc állandó összetétel szakaszán lévő Asn aminosavnál N-glikolizált.

Oligoszacharid szerkezete duplaantennás, végei különböző módon galaktóziláltak (G0, G1, G1', G2)

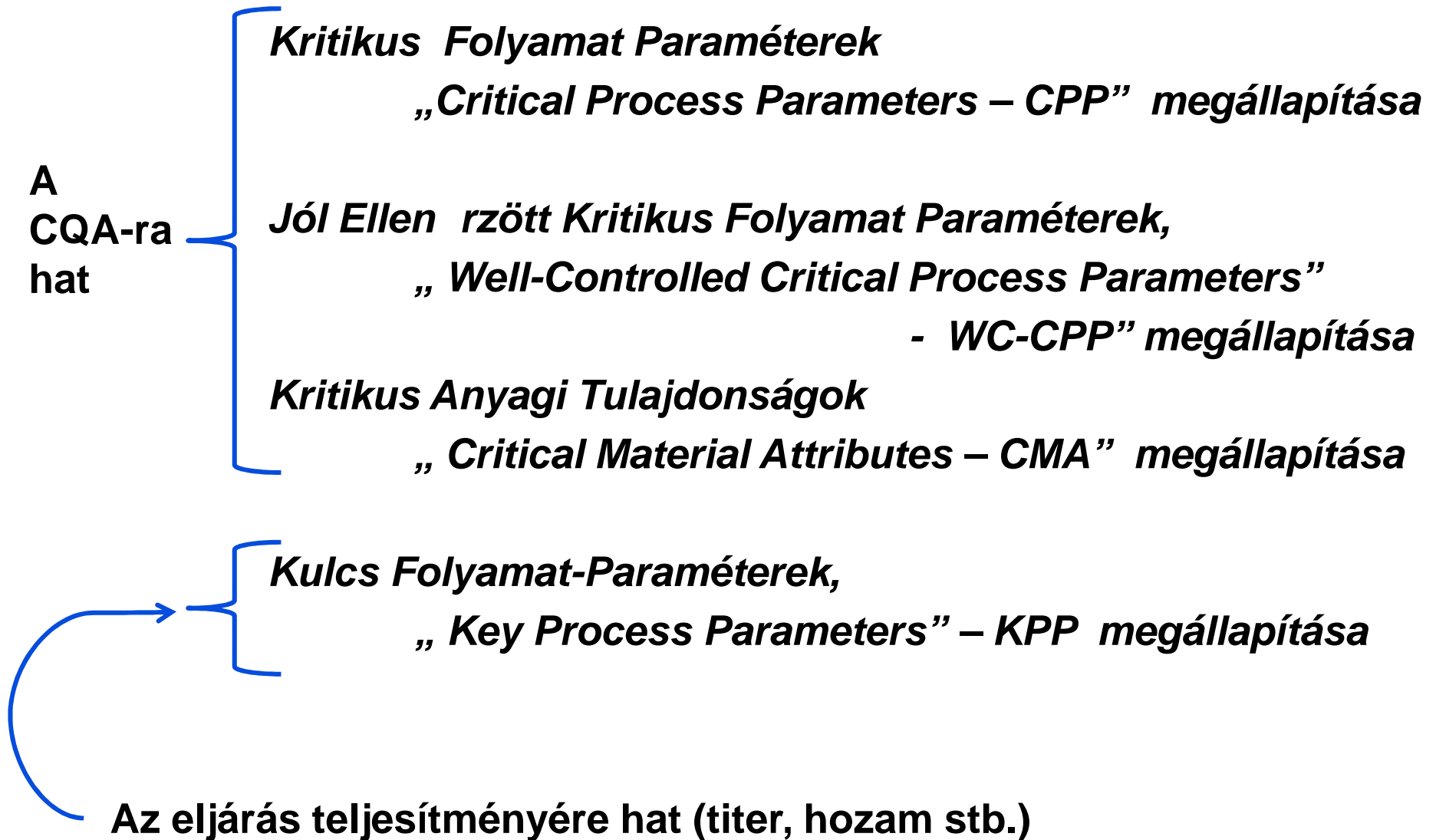
A nem-glikolizált mAb általában nem rendelkezik ADCC bioaktivitással.

Stb....

Példa



A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint III.



A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint III.

- **A CQA és a CPP + WC-CPP + CMA közötti kapcsolatok vizsgálata,**
- **Melyek azok a paraméterek, amelyek beleszólnak a CQA alakulásába és hogyan?**
 - kockázatelemzés és statisztikai kísérlettervezés alkalmazása

A tenyésztő közeg pH-ja (CPP):

Példa

- a galaktozidáció fokának (G0, G1, G1', G2) befolyásolása

A tenyésztés idejének hossza (WC-CPP):

- A fukoziláció, a galaktozidáció befolyásolása

A szűrőpatronokból kioldódó anyagok jelenléte (CMA):

- Nehézfémek jelenléte a közti termékekben vagy a végtermékben

A Kationcserélő oszlopon alkalmazott eluciós gradiens profilja (CPP):

- A töltésvariánsok arányának megváltozása

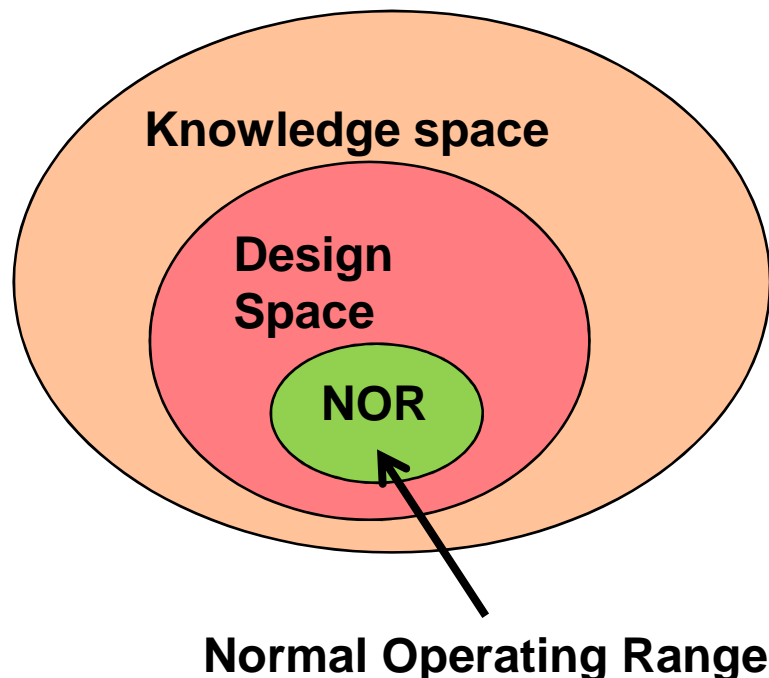
Stb....

A fejlesztési folyamat az új szemlélet szerint III.

- A „Design space” meghatározása

- a kritikus folyamatparaméterek (CPP) tartományainak olyan kombinációja amely biztosítja a termék előre meghatározott minőségét (vagyis a CQA-k megfelelő értékének biztosítása)

Statisztikai kísérlettervezés (DoE) alkalmazása CPP-ken és azok kölcsönhatásainak kvantitatív megállapítása



A Design Space-en belüli beállítások nem minősülnek változtatásnak-

A Design Space-t a gyártó javasolja, és hatósági elemzés és jóváhagyás tárgya kell legyen.

A Design Space megállapítása a termék és az eljárás magas szintű ismeretét feltételezi.

Quality by „design”: Kulcslépések (Összefoglalás)



A termék kívánt profiljának meghatározása

**A CQA-k meghatározása a TPP-k alapján.
A CQA-k a termék tulajdonságai, amelyek a minőséget meghatározzák**

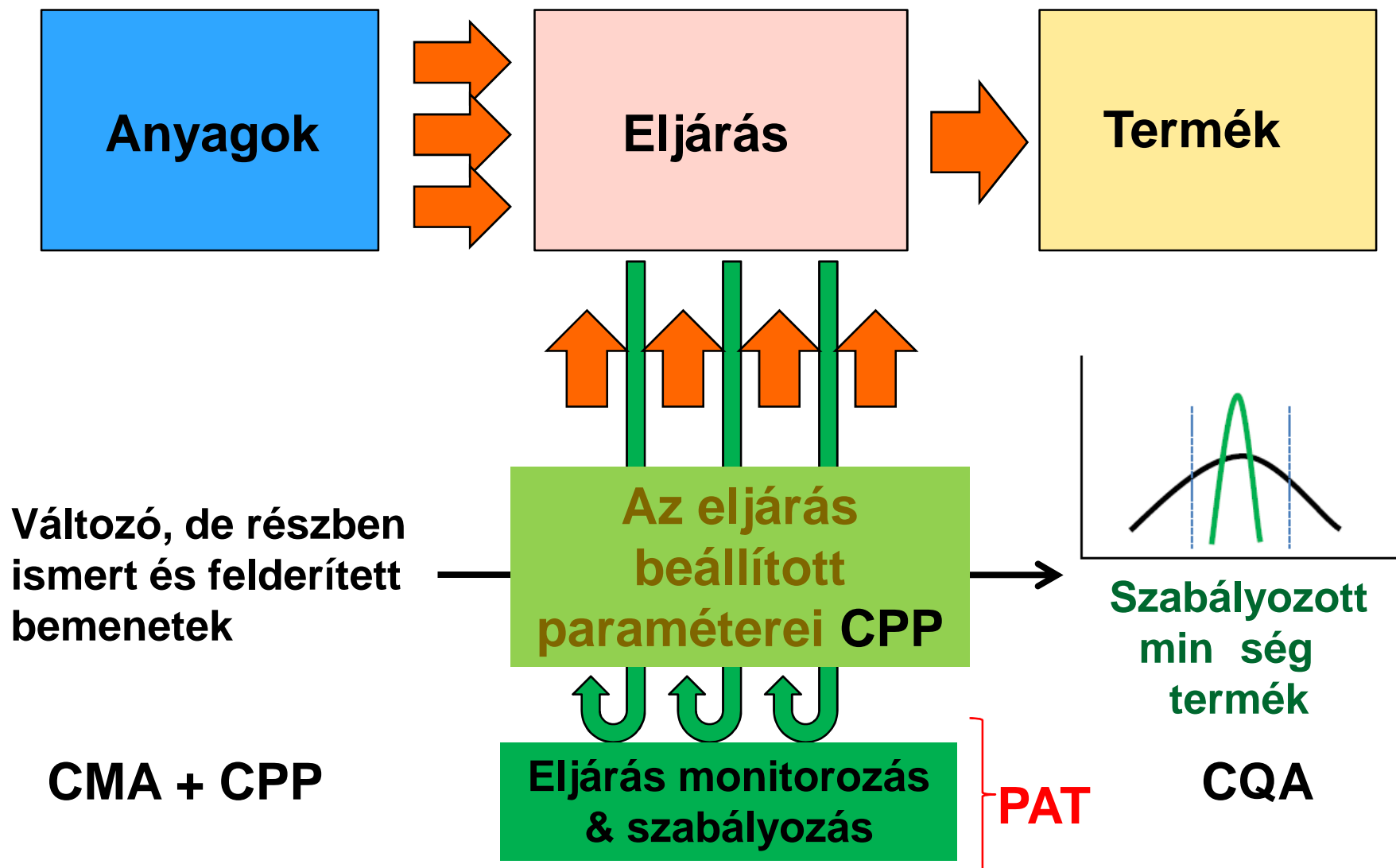
A CQA-kat befolyásoló CPP-k (és CMA-k) meghatározása. Kockázatelemzés használata

A DS meghatározása a Knowledge Space-ben. I. DoE, matematikai modellezés és MVA használata.

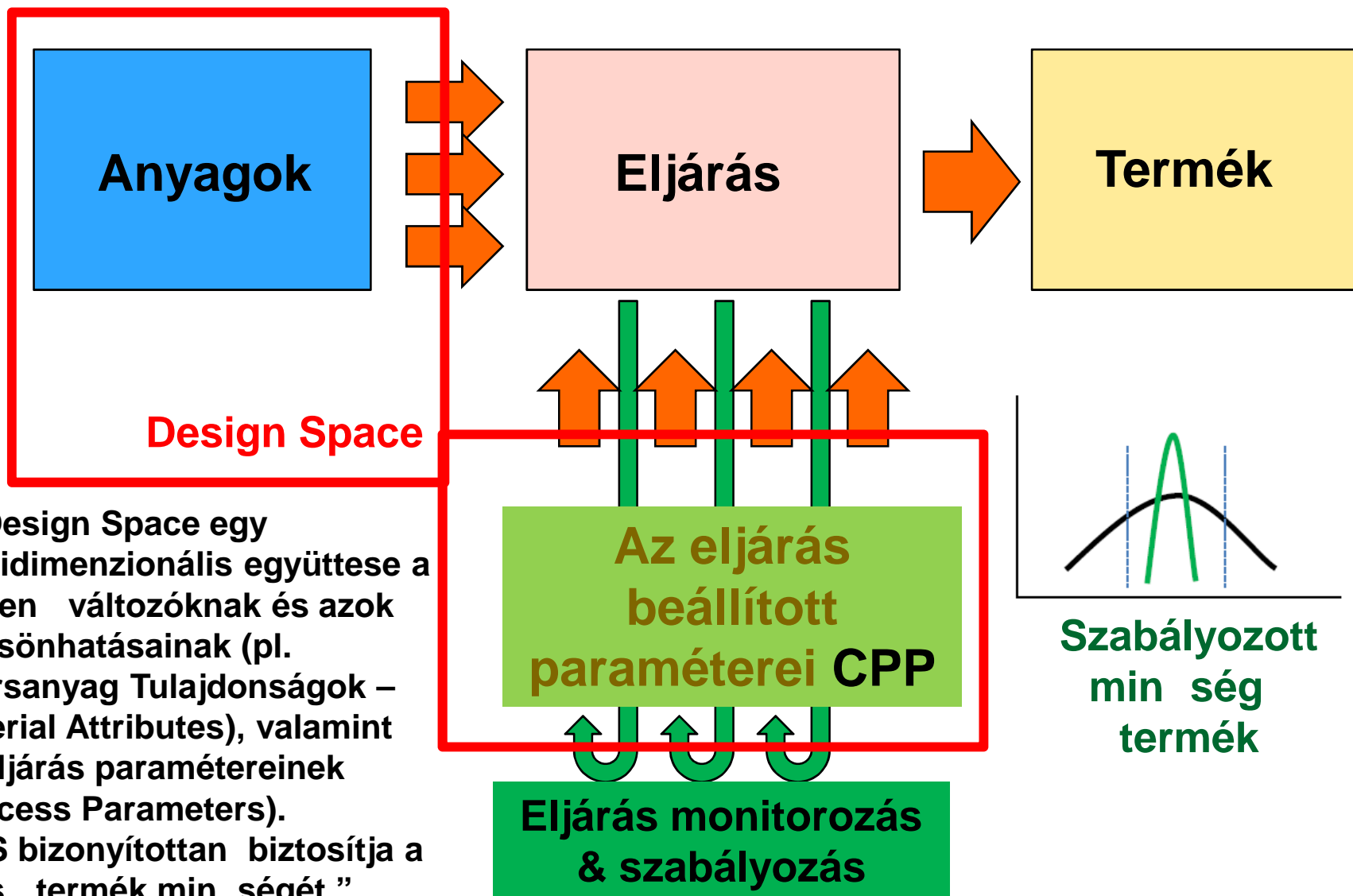
A CS meghatározása a minőség biztosítása érdekében. A PAT és Quality Risk Management használata.

Folyamatos javítás és ellenőrzés

Quality by „design”: a szabályozott eljárás



Quality by „design”: a szabályozott eljárás

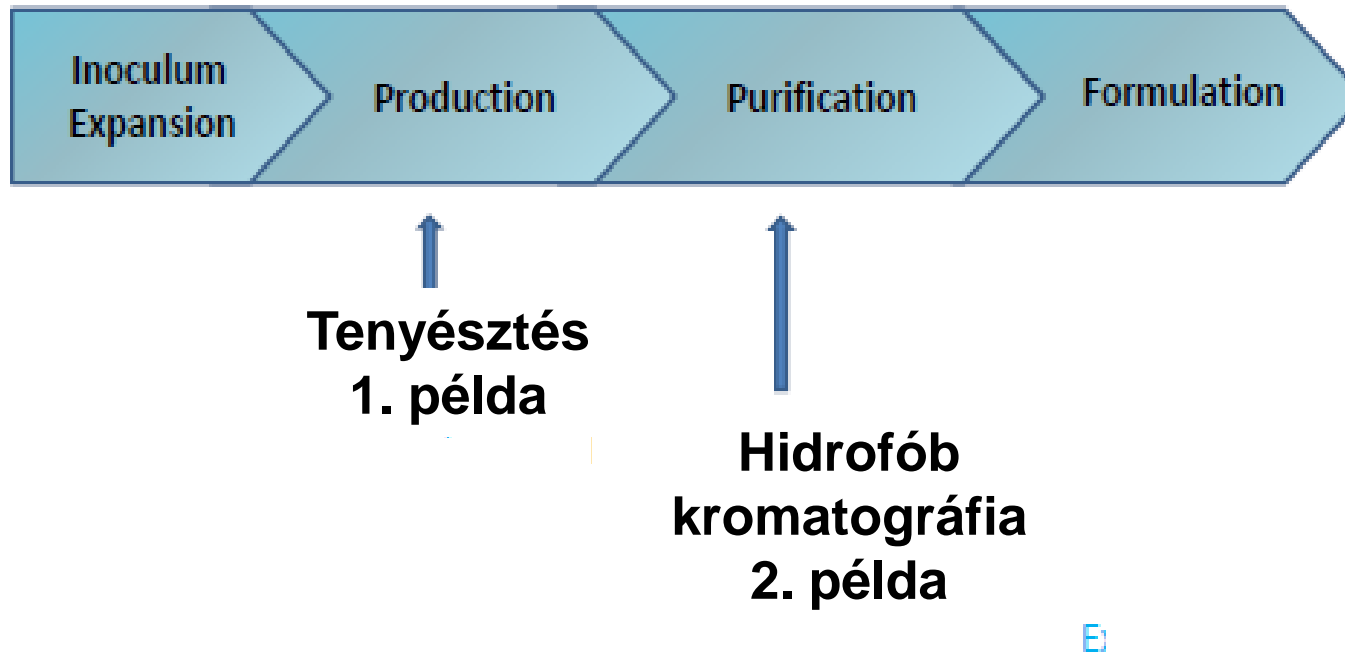


“A Design Space egy multidimenzionális együttese a bemenő változóknak és azok kölcsönhatásainak (pl. Nyersanyag Tulajdonságok – Material Attributes), valamint az Eljárás paramétereinek (Process Parameters). A DS bizonyítottan biztosítja a végső termék minőségét.”
ICH Q8(R2)

Szabályozott
minőség
termék

QbD példák

Monoklonális antitest előállítása A technológia három szakaszából vett példák



QbD példák – 1. példa

Sejttenyésztés

A tenyésztési eljárás kísérleti változata: (a fenti tenyésztési reaktor kicsinyítve, de több párhuzamossal szerepel)

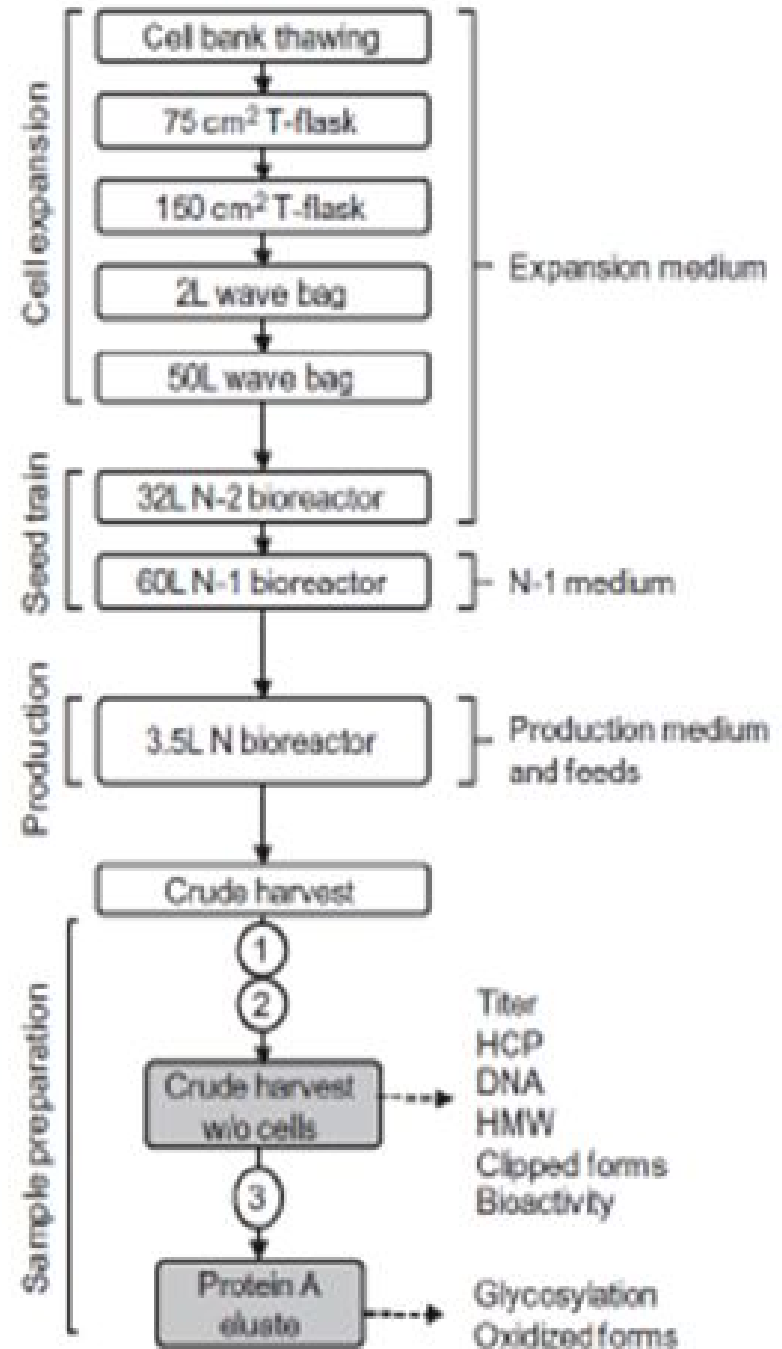
A CQA-k megállapításra kerültek:

Termékkel kapcsolatos:

Aggregáció, glikoziláció, oxidáció, proteáz hasítás

Eljárással kapcsolatos:

HCP, HCDNA



QbD példák – 1. példa

A kockázatelemzés eredményei

Results of Failure Mode and Effects Analysis for the Production Culture Step

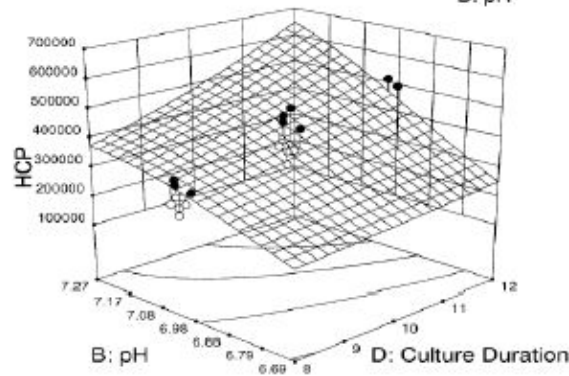
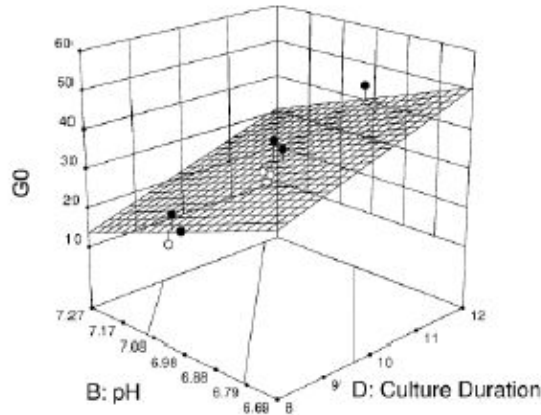
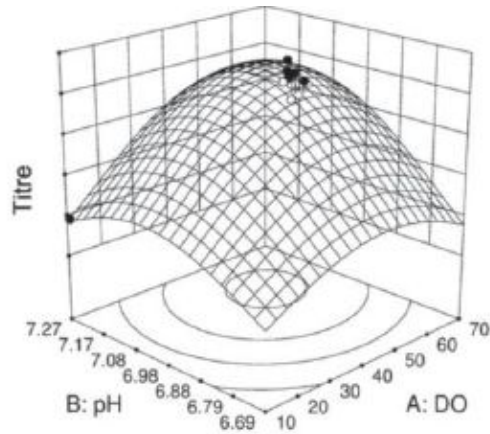
Process Parameter	Control Space	Characterization Range	<i>S</i>	<i>O</i>	<i>D</i>	RPN
DO	40-60	30-70	7	2	5	70
Duration (day)	13.4–13.8	13.0–14.0	7	2	5	70
pH (day 4–14)	6.70–6.88	6.65–6.95	7	2	3	42
Feed start timing (h)	72.00 – 74.30	60.00–96.00	4	2	5	40
pH control start timing (h)	72.00 – 74.30	60.00–96.00	4	2	5	40
Cell age (day)	–	130	7	1	5	35
pH (upper, day 0–3)	7.16–7.28	<7.40	4	2	3	24
Minimum glucose concentration (g/L)	–	>0.2	4	2	3	24
Feed rate (%)	24.6–28.6	20.0–40.0	4	2	3	24
Dilution rate (%)	7.2–8.1	6.0–9.0	2	2	5	20
Inner pressure (MPa)	0.013–0.017	0.010–0.020	2	2	5	20
Temperature (°C)	36.7–37.2	36.5–37.5	7	2	1	14
Agitation power (rpm)	18.0–18.1	17.0–19.0	2	2	3	12
Viability (%)	98.8–99.8	>80.0	4	2	1	8
Working volume (%)	–0.4–0.1	–10.0–10.0	2	2	1	4

IVCD, initial viable cell density; *S*, severity of impact score; *O*, probability of occurrence score; *D*, likelihood of detection score; RPN, risk priority number.

A magas RPN értékekhez tartozó paraméterek a kritikus paraméterek

QbD példák – 1. példa

A CPP-k vizsgálata DoE-val



DoE bemenet: DO, pH, tenyésztés ideje ...stb
DoE kimenet: Titer és CQA-k (G0, HCP... stb)

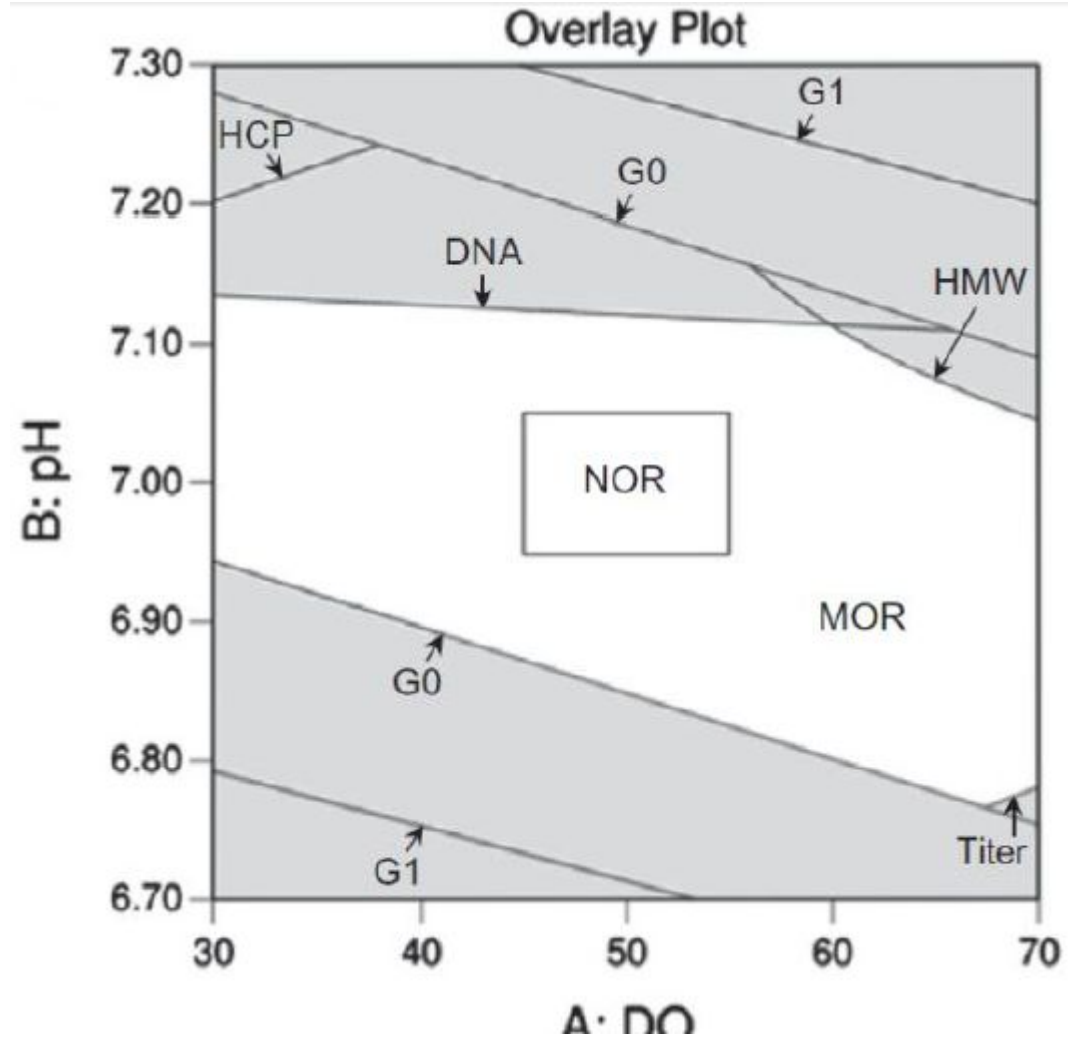
↓
Modellek és statisztikai analízis

QbD példák – 1. példa

Design space meghatározása a modellekből

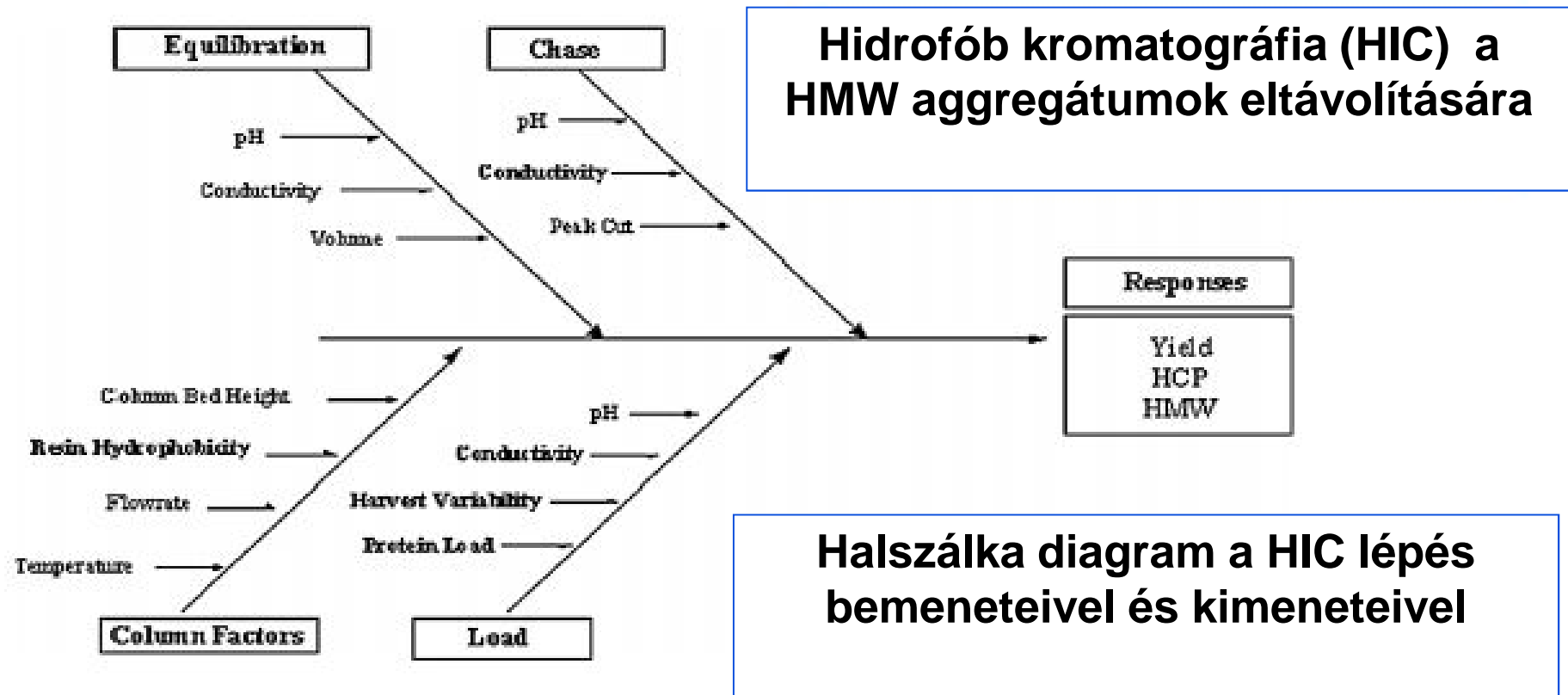
A Design Space megadja a kritikus paraméterek lehetséges kombinációját

MOR: Maximum Operating Range
NOR: Normal Operating Range



QbD példák – 2. példa

QbD a termék tisztításban



C. Jiang, et al. 2010. Defining Process Design Space for a Hydrophobic Interaction Chromatography (HIC) Purification Step: Application of QbD Principles. *Biotechnol and Bioeng*, 107:985-997.

QbD példák – 2. példa

Failure Mode Effects Analysis (FEMA) a HIC lépés paramétereivel

$$\text{RPN} = \text{S} \times \text{O} \times \text{D}$$

Risk Priority Number, S-severity, O-occurrence, D-detectability

A halszálla diagr. látott 14 paraméter volt elemezve

A DoE csak öt paraméterrel lett végrehajtva (magas és közepes RPN-ek):

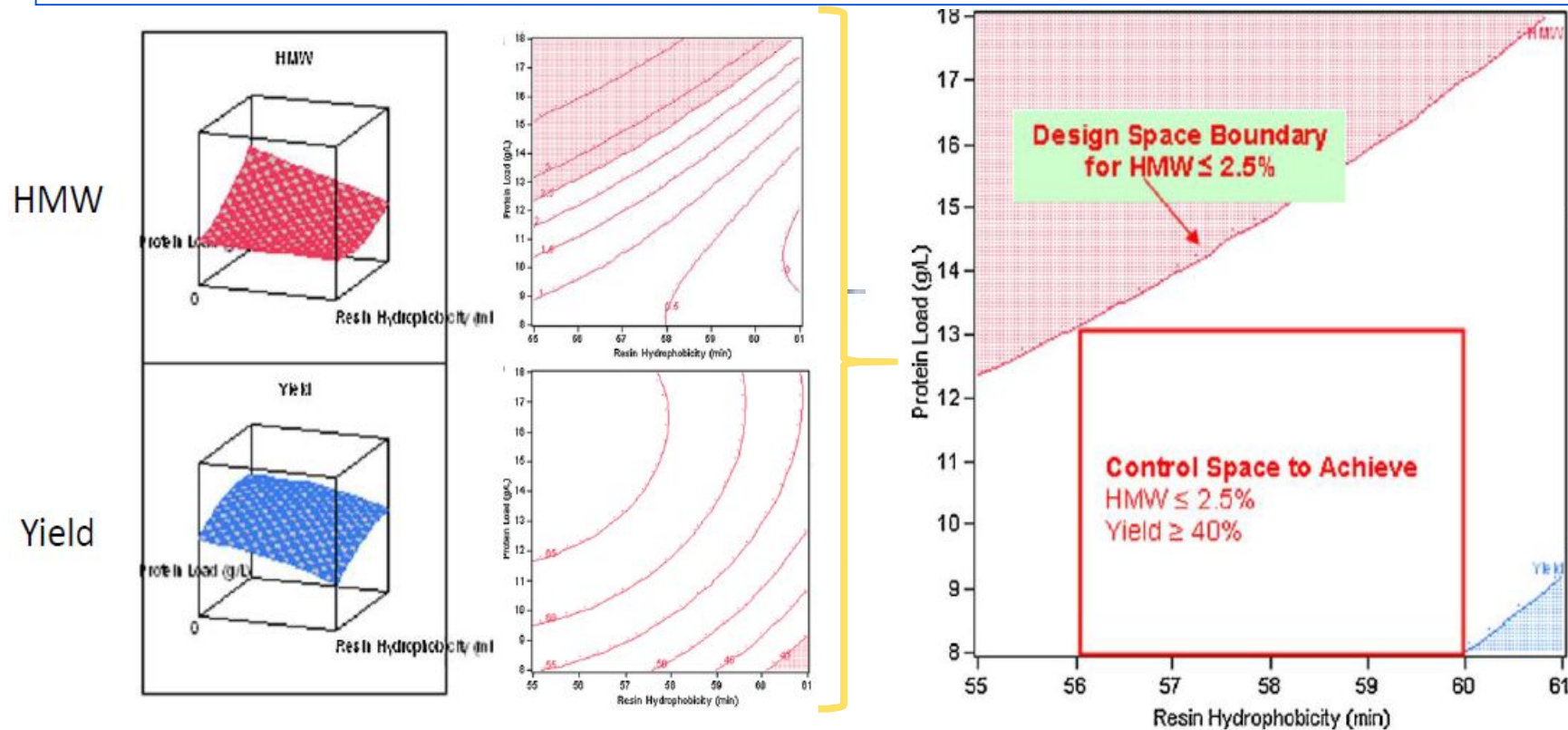
Factor	Normal operating ranges	Characterization range		
		Low	Midpoint	High
→ Protein load (g/L _{resin})	≤15	8	13	18
Load conductivity (mS/cm)	58–62	55	60	65
Chase buffer conductivity (mS/cm)	65–70	62	67.5	73
Harvest variability (harvest SA in mol SA/mol product)	7.5–9.5	6.6	8.4	10.1
→ Resin hydrophobicity (min)	56–61	55	58	61

A fehérje terhelés és az oszloptöltet hidrofobicitása került a kritikus paraméterek (CPP) közé a táblázat öt paramétere közül.

QbD példák – 2. példa

Pirossal jelölve a Design Space-ban a kizárt terület a HIC lépésben (a HMW aggregátumok magas szintje miatt); valamint kékkel a HIC lépésre számolt hozam miatt kizárt terület.

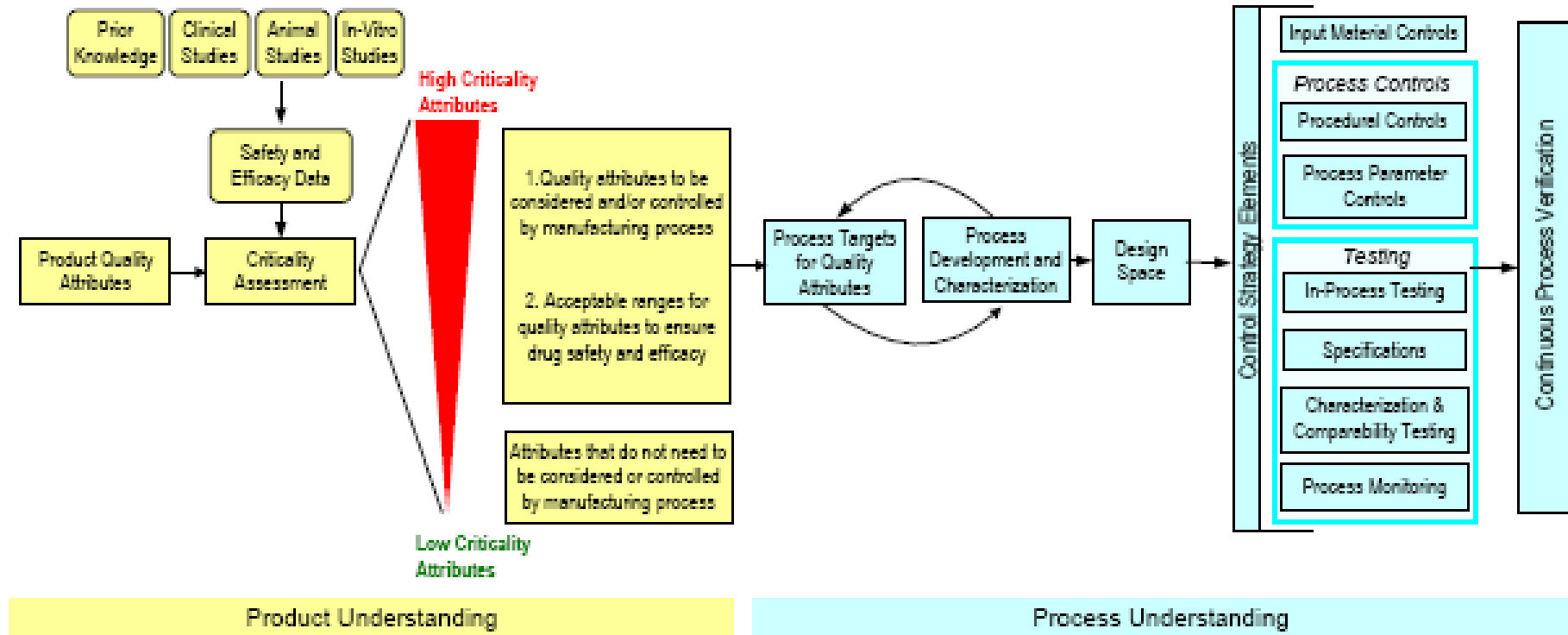
A Control Space, amely a robusztus műveleti területet mutatja, piros négyzettel jelölve.



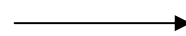
A hagyományos és a QbD megközelítés összehasonlítása

Szempont	Hagyományos megközelítés	QbD megközelítés
Fejlesztés	Empírikus, egyparaméteres kísérletek	Rendszerszer , DoE, Statisztikai analízis, többparaméteres kísérletek, Design Space
Termelési eljárás	Rögzített eljárás, Validálás 3 sarzs alapján, Fókusz a reprodukálhatóságon	Beállítható bárhol a design Space-en belül, Folyamatos verifikálás a Design Space-en belül, Fókusz a control stratégián
Technológia szabályozás	Inprocess off-line analízis	PAT használata az azoos idej (real time) visszacsatoláshoz és el recsatoláshoz
Termék specifikáció	A sarzsok adatai alapján	Az általános min ségi control része. Egy el re eltervezett min ség alapján.
Ellen rzési stratégia	Köztitermékek és a végtermék vizsgálata alapján	Kockázat alapú, az ellen rzés felkerül a termelésbe, Real time felszabadítás
Életciklus kezelés	Problémák reaktív kezelése OOS alapján, Törzskönyvezés utáni változtatások szükségesek lehetnek.	Megel z intézkedések, a folyamatos fejl dés biztosított és kívánatos

A QbD összefoglalása



Molekula megértése



Gyártási folyamat megértése



Vége az 1. résznek