



GEDEON RICHTER POLSKA





„Quality by Design”

- jakość w produkcji leków w XXI wieku, od koncepcji do wyzwań

Dr Andrzej Ernst

VIII Konferencja Naukowo-Techniczna Przemysł Farmaceutyczny
7-9 listopad 2012 Ożarów Mazowiecki



Kryzys Ekonomiczny



Globalizacja



Rola ICH*

**International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*



Redukcja kosztów opieki zdrowotnej:

- ❑ Przybliżona konsumpcja > 30%
- ❑ Łatwa realizacja cięć budżetowych w opiece zdrowotnej na ~ 10-15%
- ❑ Kontrola cen
- ❑ Zamiana leków oryginalnych na generyczne

Kryzys ekonomiczny vs. Przemysł farmaceutyczny



liczba wprowadzanych na rynek leków oryginalnych cały czas maleje
~ 20 szt./rok, niewiele z nich spełnia kryteria innowacyjności

ogorystyczne procedury regulacyjne zwiększają koszty badań
i rozwoju

niewystarczające zapotrzebowanie „rynku” na biotechnologiczne
produkty

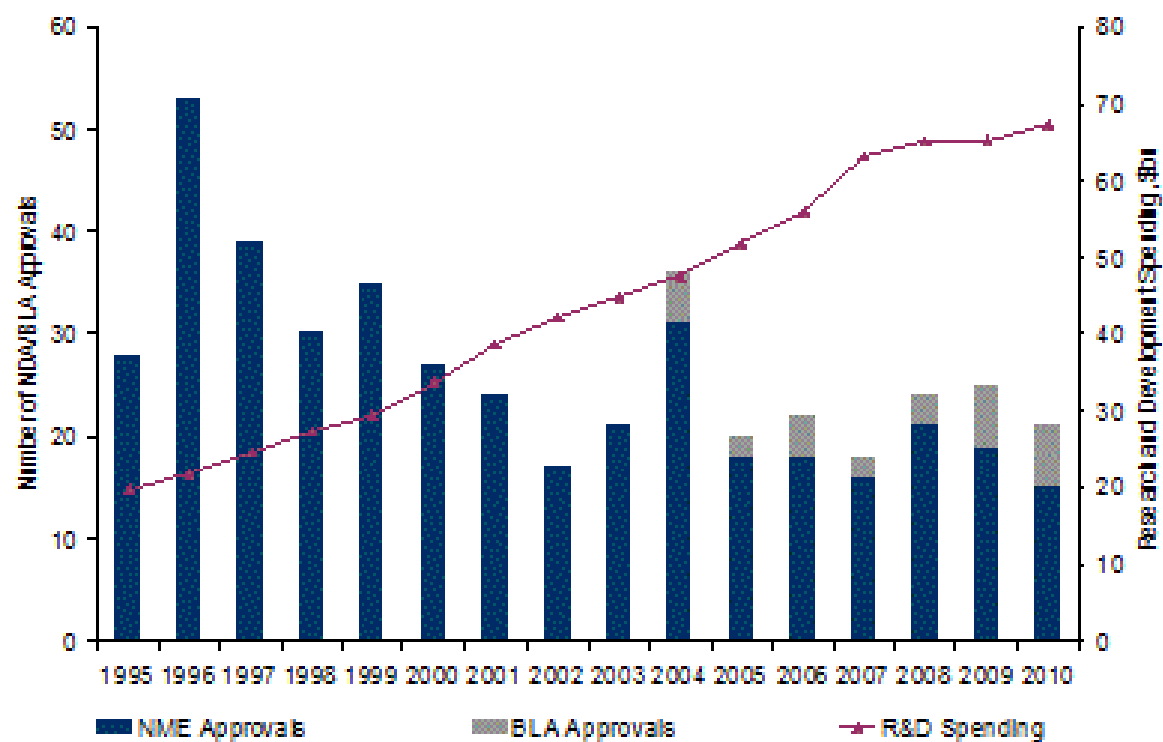
zagrożenia/ryzyko wynikające z bezpieczeń-
stwa środowiska



Innowacyjna luka



Pharmaceutical and Biotech R&D Expenditure (\$bn) v/s Number of NME/BLA Approvals, the US, 1995–2010



Source: GBI Research, US FDA, PhRMA



Konkluzja Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego:

- ❑ Rozwój i innowacje są opóźniane przez przepisy
- ❑ Rozwój i produkcja są oparte na bazie sztywnego podporządkowania się, a nie na gruncie opartym o analizę ryzyka i naukę

Jakość - nowy punkt widzenia: Q8, Q9, Q10, Q11



Zaprojektować zharmonizowany system jakości w produkcji farmaceutycznej, który będzie stosowany przez cały cykl życia produktu, ze szczególnym naciskiem na zarządzanie ryzykiem i naukowe podejście do tematu.

- ❑ **Q8 Rozwój produktu i procesu**, 2003 Wrzesień (2006, 2009)
- ❑ **Q9 Zarządzanie ryzykiem jakości**, 2003 Listopad (2008, Część III 2011)
- ❑ **Q10 Farmaceutyczny system jakości**, 2008 Czerwiec (Część III 2011)
- ❑ **Q11 Rozwój i produkcja substancji leczniczych** (Cząsteczki chemiczne i cząsteczki biotechnologiczne/biologiczne), Wrzesień 2011 (Część III)



Główne przesłanie:

Nauka nie jest już odizolowana, egzystuje ona w całym cyklu życia produktu/procesu w ramach Systemu Zarządzania Jakością.

Jest to największa zmiana w ciągu ostatnich 40 lat.



akość musi być budowana i poprawiana przez dodatkowe badania i analizy.

lepsze wykorzystanie współczesnej nauki w całym cyklu życia produktu.

zarządzanie ryzykiem jakości - kluczowym zadaniem w całym cyklu życia produktu.

olidny system jakości farmaceutycznej przy odpowiednim zarządzaniu wiedzą gwarantuje jakość w całym cyklu życia produktu.

integrowane podejście do rozwoju wytwórczego i jakości dla przemysłu i organów regulacyjnych.

ICH – HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE – Zharmonizowana Trójstronna Dyrektywa

otrzebne są systemy, które ułatwiają ustalenia i utrzymywanie



Najważniejsze etapy cyklu życia produktu:

- ❑ Rozwój Produktu
- ❑ Transfer technologii
- ❑ Produkcja Komercyjna
- ❑ Zaprzesztanie Produkcji



Prawdopodobny wynik wizji ICH:



Cele przemysłu:

Dobrze zaprojektowana
strategia zarządzania
kontrolą i ryzykiem

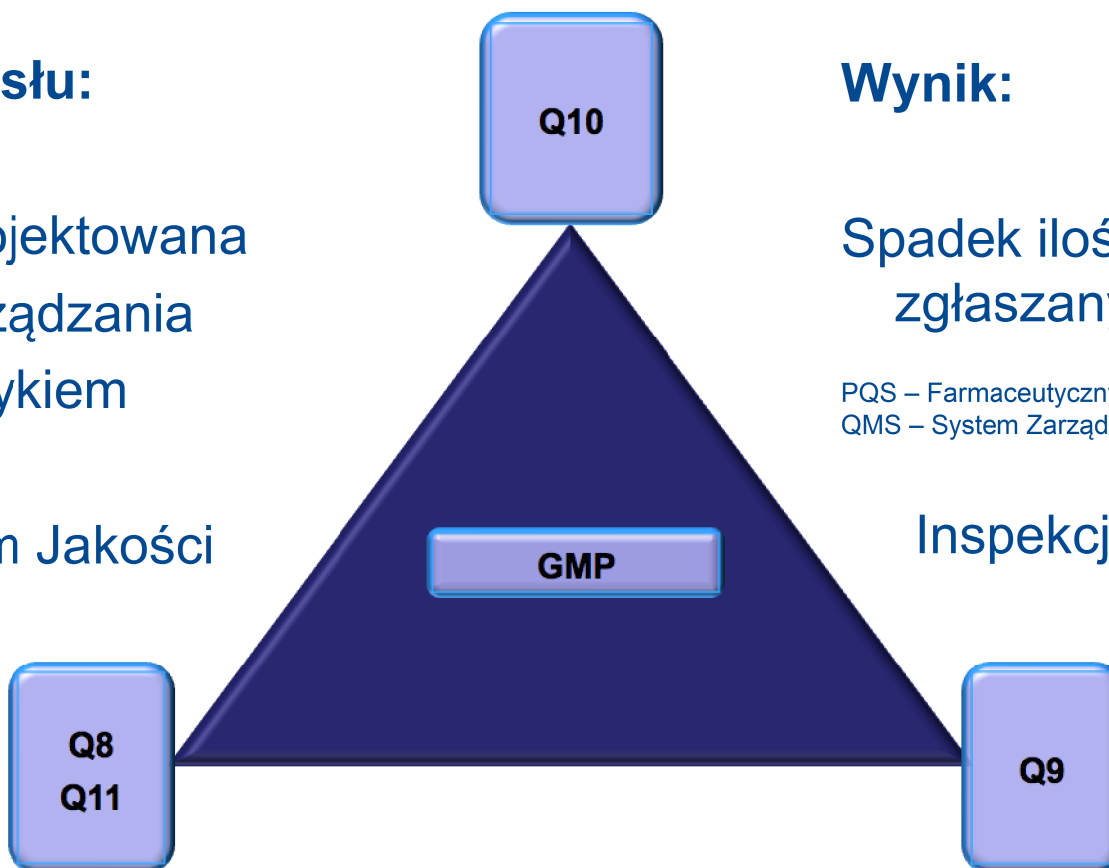
Dobry System Jakości

Wynik:

Spadek ilości
zgłaszanych zmian

PQS – Farmaceutyczny System Jakości
QMS – System Zarządzania Jakością

Inspekcja PQS (QMS)



ICH Q8 Rozwój produktu i procesu oraz ICH Q11 Rozwój i produkcja substancji leczniczych



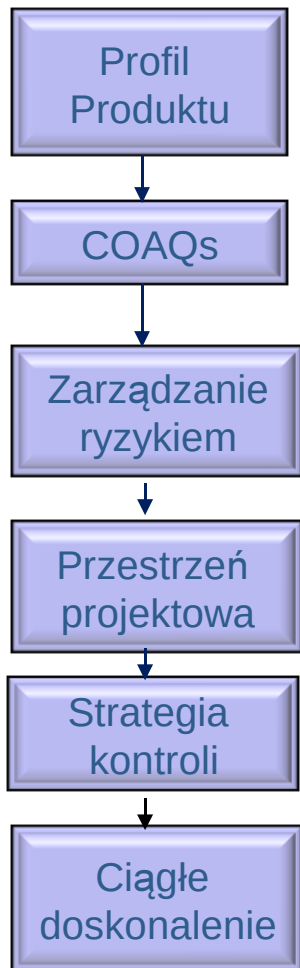
Quality by Design:

- ☐ stworzenie jakości w produkcie i w procesach,
- ☐ jakość projektu do produktu i procesów,
- ☐ zrozumienie procesu jako główny cel programu QbD.

Proces jest dobrze zrozumiany, gdy:

- ☐ wszystkie źródła krytycznych zmian są określone i wyjaśnione
- ☐ zmienność jest zarządzana przez proces,
- ☐ parametry jakości produktów mogą być dokładnie i rzetelnie przewidziane na przestrzeni projektowania ustalonego dla stosowanych materiałów, parametrów procesu, produkcji, ochrony środowiska i innych warunków.

Etapy Jakości przez projekt



Docelowa Jakość Profilu Produktu QTTP

Określenie krytycznych parametrów jakości
(Centralny System Zapewnienia Jakości - CQAs)

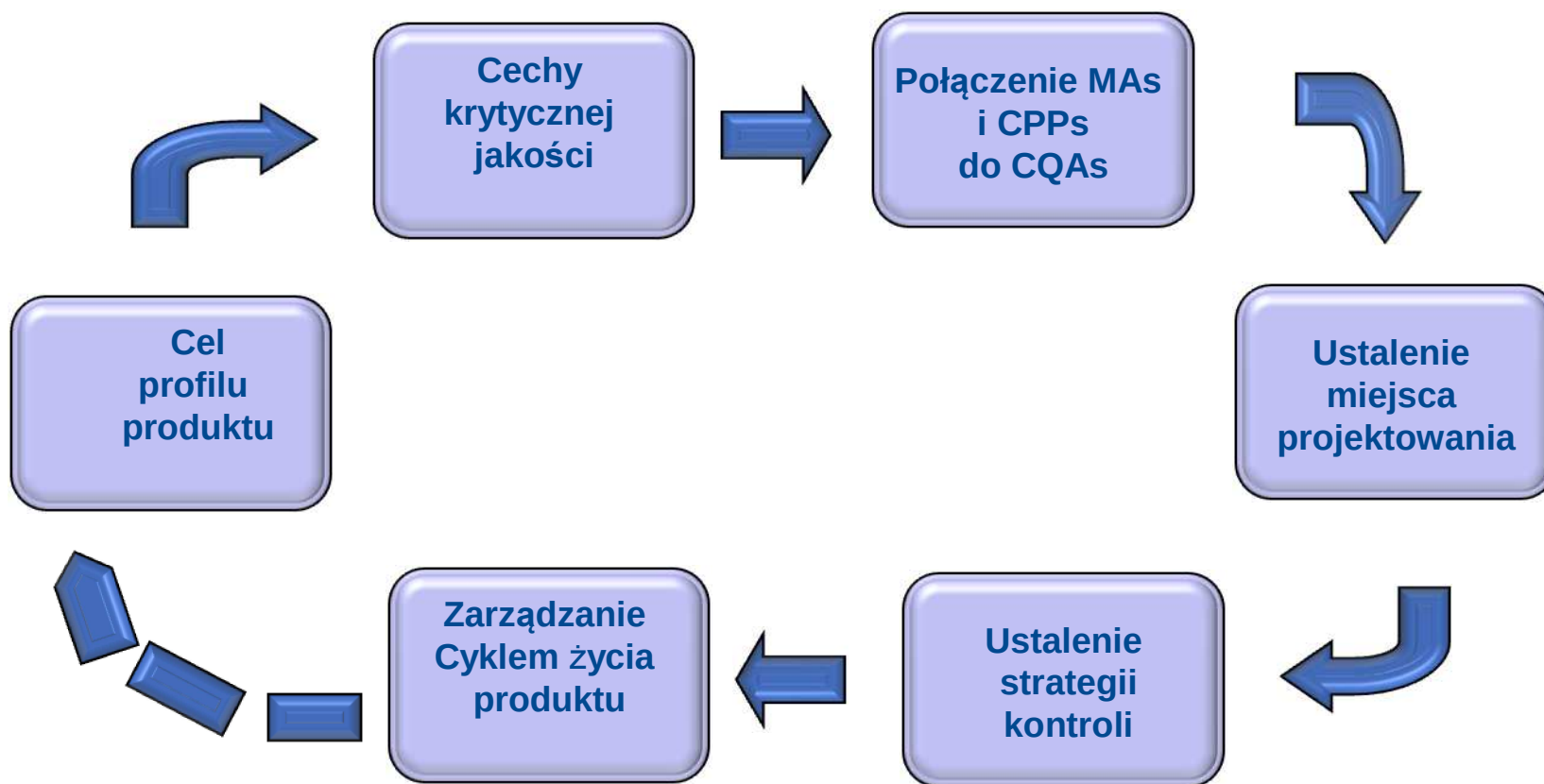
Połączenie parametrów surowców i parametrów
procesu do CQAs i przeprowadzenie oceny ryzyka

Rozwój przestrzeni projektowej

Opracowanie i wdrożenie strategii kontroli

Zarządzanie cyklem życia produktu oraz ciągłe
doskonalenie

Etapy QbD



MAs – atrybuty materialne CPPs – krytyczne parametry procesu CQAs – centralny system zapewnienia jakości

Rozważania dotyczące wprowadzenia Docelowej Jakości Profilu Produktu - QTPP



Wskazanie i droga administracji:

- ☐ postać dawkowania i moc,
- ☐ system zamykania opakowania,
- ☐ parametry wpływające na właściwości farmakokinetyczne (np. rozpuszczanie),
- ☐ końcowy produkt farmaceutyczny - kryteria jakości (np. sterylność, czystość, stabilność i uwalnianie leków).

Docelowa Jakość Profilu Produktu - QTPP



Produkt	Charakterystyka / wymagania	Tłumaczenienna QTPP
Dawka	30 mg	Tożsamość, zawartość, jednolitość
Subiektywne właściwości	Kolor, smak nadający się do rynku	Wygląd, jednolitość rozmiarów jednostkowych
Bezpieczeństwo pacjentów – czystość chemiczna	Zanieczyszczenia poniżej granicznego/kwalifikowanego poziomu ICH	Kontrola zanieczyszczeń
Skuteczność/ rozkład wielkości cząstek	Brak wpływu na wydajność biologiczną	Dopuszczalne rozdrobnienie API, rozpuszczalność
Stabilność: 2 lata trwałości (30°C)	Degradowalność poniżej limitu ICH, skuteczność powyżej okresu ważności	Zawiera: degradację, rozpuszczalność, opakowania.

Ocena ryzyka: parametry API i parametry procesu → CQAs



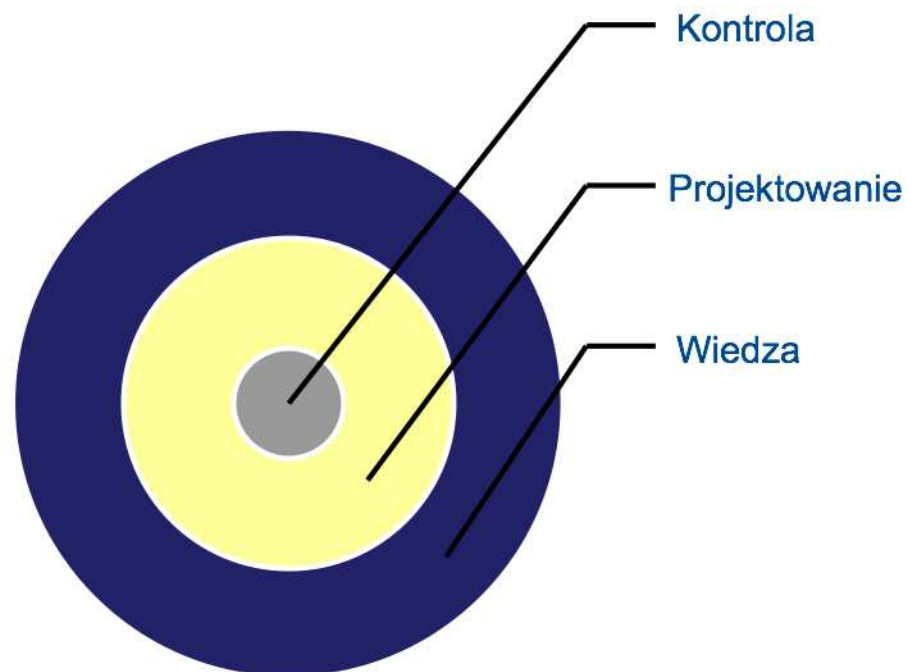
	Substancja lecnicza wielkość cząstek	Wilgotność zawarta w produkcji	Mieszanie	Lubrykacja	Kompresja
In vivo wydajność	High Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk
Rozpuszczanie →	High Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk	Medium Risk
Analiza	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk
Degradacja	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
Jednolitość zawartości	Medium Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk	Low Risk
Wygląd	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk
Sypkość	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk	Medium Risk
Stabilność - chemiczna	Low Risk	Medium Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
Stabilność - fizyczna	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Medium Risk

	- Niskie ryzyko
	- Średnie ryzyko
	- Wysokie ryzyko



Wielowymiarowe połączenia i wzajemne oddziaływania zmiennych wejściowych (np. parametry materiałowe) i parametrów procesu, które zostały wykazane w celu zagwarantowania jakości.

Projekt przestrzeni proponowany jest przez wnioskodawcę i podlega uregulowanej ocenie i zatwierdzeniu. Praca w projektowaniu przestrzeni nie rozpatruje zmian.



Przestrzeń wiedzy: literatura, wytyczne, DOE - projektowanie eksperymentu

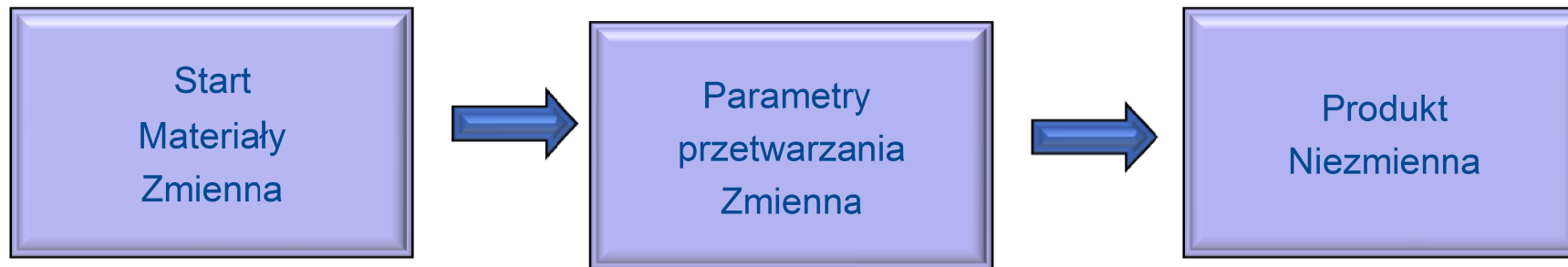
Nowe podejście do jakości



Tradycyjne



Nowe



Czym są elementy QbD?



Projektowanie produktów i procesów oraz rozwój

Określenie wyraźnie żądanej
wydajności produktu;
identyfikacja CQAs produktu

Zaprojektowanie formulacji
i procesu, aby otrzymać
produkt CQAs

Stałe monitorowanie
i aktualizowanie
procesu w celu
zapewnienia stałej
wysokiej jakości

Identyfikacja i kontrola
źródeł zmienności
materiałów i procesu

Zrozumienie wpływu
parametrów materiałowych
i procesu na CQAs
produktów

Ocena i kontrola ryzyka

CQAs – Centralny System Zapewnienia Jakości

Matryca rozwoju



Jednostka pracy →

Parametry jakości ↓

	Dozowanie	Granulacja	Suszenie	Mieszanie	Tabletkowanie	
Rozpuszczalność						Znaczący wpływ
Dezintegracja						
Twardość						Wstępna ocena
Analiza						Wymagana wiedza
Jednolitość zawartości						
Degradacja						Pierwszy i drugi cykl badania
Stabilność						Zrozumienie formulacji i procesu
Wygląd						
Identyfikacja						Trzeci cykl badania
Woda						Strategia kontroli
Mikrobiologia						

Homogenizacja



Porównanie sprzętu:

Firma A	Firma B
Bohle PM100	Zanchetta Canguro Tumber 500FS
150 litrów	200 litrów
Cylinder +ścięty stożek	Prostopadłościan+ścięty ostrosłup
Mieszalnik statyczny (z pokrywą)	Brak elementów mieszających
5 obr/min	8-20 obr/min
Oś obrotowa	Oś obrotowa

Wniosek: brak podobieństwa geometrycznego i kinematycznego -> obowiązkowa reoptymalizacja i walidacja



Projektowanie eksperymentu dla mieszania

Czynnik		Rozszerzenie (-2 poziom)	Poziom -1	Punkt centralny	Poziom 1	Rozszerzenie (+2 poziom)
Z1	Prędkość mieszania (obr/min)		10	15	20	
Z2	Liczba obrotów (-)	75	150	225	300	375

		Rozszerzenie (-2 poziom)	Poziom -1	Punkt centralny	Poziom 1	Rozszerzenie (+2 poziom)
Z2	Liczba obrotów (-)	75	150	225	300	375
Prędkość mieszania (Z1) na poziomie (-1)		<u>10 obr/min</u>				
Z2/Z1	Czas mieszania (min)	8*	15	23*	30	38*
Prędkość mieszania (Z1) na poziomie (0)		<u>15 obr/min</u>				
Z2/Z1	Czas mieszania (min)	5	10	15	20	25
Prędkość mieszania (Z1) na poziomie (+1)		<u>20 obr/min</u>				
Z2/Z1	Czas mieszania (min)	4*	8*	11*	15	19*

Homogenizacja 3



Wyniki analizy jednolitości mieszanki:

Próbka ID	A1 (%)	A2 (%)	A3 (%)	A4 (%)	A5 (%)
10 obr/min	8 min	15 min	23 min	30 min	38 min
Średnia	100,7	100,3	99,6	98,8	100,3
RSD (%)	1,6	1,3	1,5	1,5	1,5
15 obr/min	6 min	15 min			
Średnia	99,8	99,3			
RSD (%)	1,3	0,7			
20 obr/min	4 min	8 min	11 min	15 min	19 min
Średnia	98,2	98,5	98,6	99,6	100
RSD (%)	1,2	1,2	0,7	1,6	0,7

Oszacowanie projektowania eksperymentu :

Prędkość mieszania i liczba obrotów /(czas mieszania)/nie mają wpływu na analizę i odchylenie standardowe w zakresie 10 obr/min – 20 obr/min i w zakresie 80- 375 liczby obrotów.

Prędkość mieszania i czas mieszania są uważane za krytyczne zgodnie ze zbiorem PregLEM i Procesem Walidacji (musi być spójny), choć nie są istotne (uważane za krytyczne) na podstawie wyników optymalizacji wyników prób (w ustalonej przestrzeni projektowania)

Tabletkowanie



Produkt A:

Oryginalne projektowanie eksperymentu - cel profilu produktu

Czynnik		Poziom -1	Punkt centralny	Poziom +1
Z1	Główna siła kompresji (kN)	?*	?*	?*
Z2	Siła przed kompresji (kN)	1	3	5
Z3	Efektywność(tabl./h)	40 000	100 000	160 000
Z4	Prędkość systemu podawania (obr/min)	10	25	40

Ulepszone projektowanie eksperymentu

Czynnik		Poziom -1	Punkt centralny	Poziom +1
Z1	Główna siła kompresji (kN)	3	5	7
Z2 (2)	Siła przed kompresji (kN) 1501	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>5</u>
	Siła przed kompresji (kN) U15021	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Z3	Efektywność(tabl./h)	40 000	100 000	160 000
Z4	Prędkość systemu podawania (obr/min)	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>75</u>

<u>Czynniki</u>
Średnia waga[mg]
Wariancja wagi [mg]
Średnia twardość[N]
Wariancja twardości [N]
Średnia wysokość[mm]
Wariancja wysokości[mm]
Średni czas dezintegracji[s]



Analiza ryzyka parametrów procesu tabletkowania:

Parametr	Zakres pracy	Krytyczny/Nie krytyczny	Kontrola
Główna siła kompresji (kN)	3-7 kN	Krytyczny	Czas dezintegracji twardości
Siła przed kompresji (kN)	0-2 kN	Nie krytyczny	
Efektywność	40 000 - 160 000 tabletek/h	Krytyczny	Rejestr serii
Prędkość systemu podawania (obr/min)	25 - 75 obr/min	Nie krytyczny	

PODSUMOWUJĄC:

Porównanie obecnego podejścia z podejściem QbD



Obecne podejście/poglądy	QbD podejście/poglądy
Jakość zapewniona przez badania i kontrolę	Jakość w budowana w produkt i proces zaczynając od projektu opartego na wiedzy naukowej
Intensywna propozycja danych - chaotyczne informacje bez „całościowego obrazu”	Propozycje bogate w wiedze- pokazywanie znajomości produktu i zrozumienie procesu
Specyfikacje oparte na historii partii	Dane oparte na podstawie wymagań charakterystyki produktu
„Proces zamrażania”, demotywuje zmiany	Elastyczny proces projektowania w przestrzeni, umożliwiający ciągłą poprawę
Koncentracja na powtarzalności - częste unikanie lub ignorowanie zmian	Koncentracja na solidności - zrozumienie i kontrola zmienności



Dziękuję za uwagę!