La caratterizzazione dello stato solido degli API

Milano 23 Aprile 2013

L'individuazione degli attributi e dei parametri critici nello sviluppo degli API allo stato solido alla luce della linea guida ICH Q11

Roberto Pighi

Definizioni

Critical Quality Attribute (CQA)

"A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range or distribution to ensure the desired product quality"
[ICHQ11, ICHQ8(R2)]

Definizioni

Critical Process Parameter (CPP)

(or Critical Material Attribute (CMA))

"A process parameter (or material attribute) whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. "

[ICHQ8(R2)]

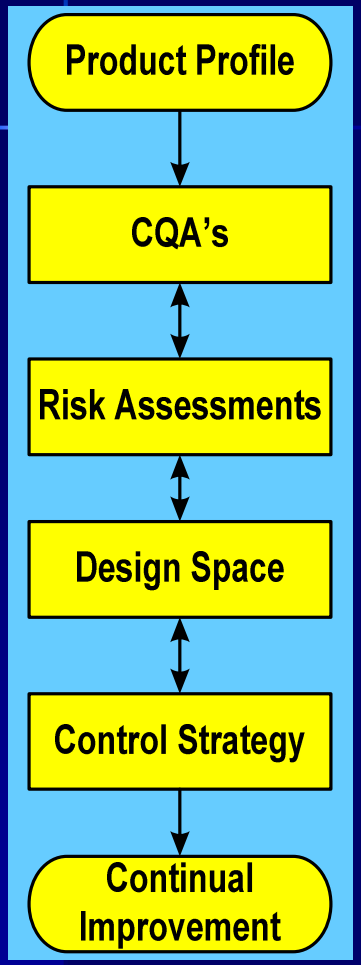
Nuovo approccio

Studio degli Attributi e Parametri critici

Nuova filosofia di approccio allo sviluppo di formulati e principi attivi

"Enhanced approach" = Quality by Design Strategy
(ICH Q8 R2, ICHQ11)

QbD Strategy



- Definire il profilo di qualità ideale del prodotto (Quality Target Product Profile)
- Individuare gli attributi critici per la qualità (CQAs)
- Definire il processo di produzione
- Stabilire le relazioni funzionali tra i CQAs ed i parametri di processo e gli attributi dei materiali
- Definire il Design Space (Opzionale)
- Definire la strategia di controllo in base alle criticità evidenziate
- Privilegiare la continua innovazione.

farmaco

Le linee guida ICH non ne stabiliscono l'obbligo, ma ne evidenziano i vantaggi

QbD Strategy

Aspetti

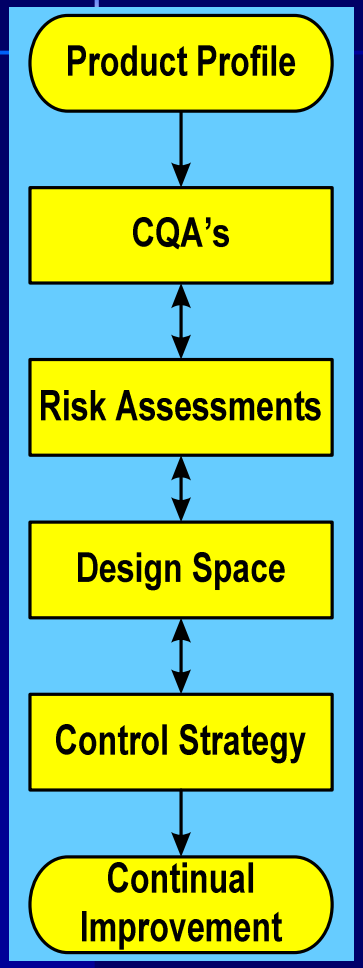
- La correlazione tra gli sviluppi farmaceutico (Drug product) e chimico (Drug substance) è condizione essenziale della strategia
- La qualità del prodotto e la robustezza del processo produttivo sono definite attraverso lo studio ed il controllo delle criticità

Correlazione degli sviluppi

Utilizzo degli stessi strumenti operativi

- Quality by Design (ICHQ8 R2, ICHQ11)
- Risk management (ICHQ9, ICHQ8, ICHQ11)
- Quality system (ICHQ10)
- Design space (ICHQ8 R2, ICHQ11)

Correlazione degli sviluppi



- Definire il profilo di qualità ideale del prodotto (Quality Target Product Profile)
- Individuare gli attributi critici per la qualità (CQAs)
- Definire il processo di produzione
- Stabilire le relazioni funzionali tra i CQAs del DP ed i parametri di processo e gli attributi dei materiali

Attributi della Drug substance

Correlazione degli sviluppi

"The intended quality of the drug substance should be determined through consideration of its use in the drug product as well as from knowledge and understanding of its physical, chemical, biological, and microbiological properties or characteristics, which can influence the development of the drug product "

(ICHQ11 cap 3.1.1)

Correlazione degli sviluppi

Esempio

Sviluppo di una formulazione in compresse

Drug substance poco solubile

Biopharmaceutical classification system = Classe II
(bassa solubilità, buona permeabilità)

Solubilità della DS = proprietà critica

Interventi sulla solubilità

- Dimensione del cristallo
- Salificazione

Micronizzazione
Salt screening

DS CQAs

- PSD
- Controione Assay

Correlazione degli sviluppi

Esempio

Formulazione per polvere inalatoria (DPI)

Potenziali attributi critici per la qualità della DS

- % di amorfo
  - Formazione di agglomerati
- Dimensione cristallina
  - Omogeneità di distribuzione
  - Performance del sistema di erogazione (device)
- Corpi estranei
  - Performance del sistema di erogazione

Qualitá e criticitá

Q.
b.
D.

Identificazione dei CQAs
della Drug Substance

Sviluppo del processo di produzione
Studio delle criticità di processo e dei materiali

Studio delle relazioni quantitative tra CQAs
ed i CPPs /CMAs individuati

Definizione della Strategia di controllo

Qualità e criticità

Q.
b.
D.

Identificazione dei CQAs
della Drug Substance

Sviluppo del processo di produzione
Studio delle criticità di processo e dei materiali

Studio delle relazioni quantitative tra CQAs
ed i CPPs /CMAs individuati

Definizione della Strategia di controllo

Attributi critici di qualità della DS

"Drug substance CQAs typically include those properties or characteristics that affect identity, purity, biological activity and stability."

"When physical properties are important with respect to drug product manufacture or performance, these can be designated as CQAs."

ICH/Q11

Attributi critici di qualità della DS

Target Product Profile
Formulazione del DP

↓

Critical Quality Attributes della DS

↑

Processo di produzione della DS
GMP compliance

Attributi critici di qualità della DS

Quality attributes	Criticitá	Impatto
Identificazione	x	Identitá
Aspetto	x	Identitá
Titolo	x	Purezza, attivitá
Profilo Impurezze	x	Purezza, attivitá, stabilitá
Purezza chirale	x	Purezza, attivitá, stabilitá
Particle size	(x)	Impatto su DP (ICH/Q6A)
Polimorfismo	(x)	Impatto su DP (ICH/Q6A)
Carica batterica	(x)	Impatto su DP (ICH/Q6A)
Sterilità	(x)	Impatto su DP (ICH/Q6A)

Studio delle criticitá

Q.
b.
D.

Identificazione dei CQAs
della Drug Substance

Sviluppo del processo di produzione
Studio delle criticità di processo e dei materiali

Studio delle relazioni quantitative tra CQAs
ed i CPPs /CMAs individuati

Definizione della Strategia di controllo

Studio delle criticitá

Procedura

1. Identificazione degli **Step di processo** potenzialmente critici
2. Identificazione dei **Parametri di processo** correlati ai CQAs della DS
3. Correlazione quantitativa con i CQAs

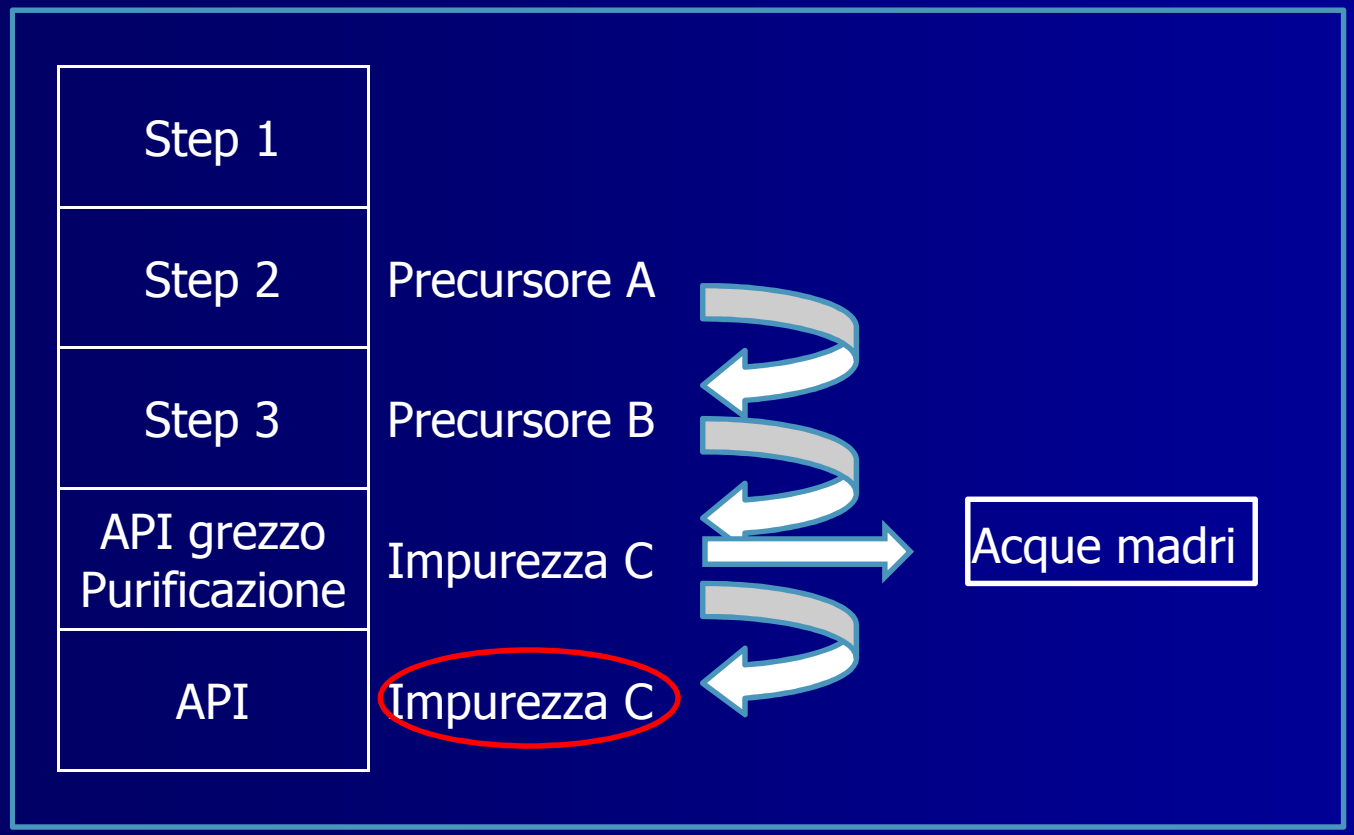
- ✓ Gli step prossimi a quello finale sono statisticamente piú critici rispetto agli step a monte
- ✓ Parametri diversi dello stesso step possono impattare in modo diverso su più attributi critici

Identificazione step potenzialmente critici

- Resa
- Sicurezza
- Tempi
- .....

Identificazione step potenzialmente critici

Studio delle impurezze organiche



Identificazione dei parametri critici

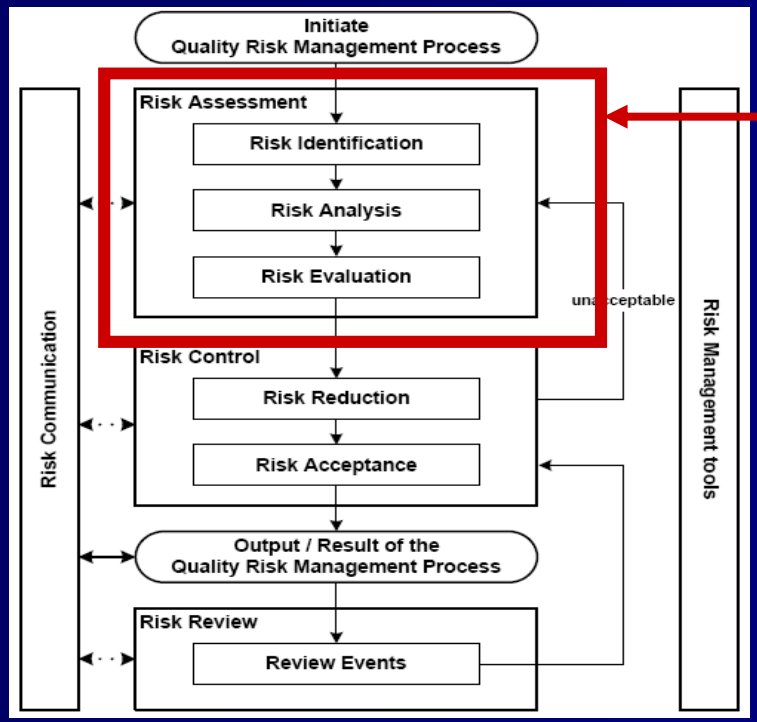
Modelli e metodologie

- Tecniche di Risk Assessment (FMEA)
- Modelli meccanicistici
- Modelli statistici (Disegni fattoriali)

Regola di Pareto:
In molti eventi la massima parte dell'effetto (CQA) è sempre legato ad un numero ristretto di cause (PP)

Identificazione dei parametri critici

Risk Assessment (ICH/Q9)



Process Development

- ✓ Utilizzato fin dalle fasi iniziali dello sviluppo
- ✓ Ripetuto ed affinato via via che nuove informazioni sono disponibili

Identificazione dei parametri critici

Step di cristallizzazione. Target : purezza del cristallizzato

What is the **Impact** that ---------- will have on purity? 1) minimal 5) moderate 9) significant

What is the **Probability** that variations in ---------- will occur? 1) unlikely 5) moderately likely 9) highly likely

What is our **Ability to Detect** a meaningful variation in ---------- at a meaningful control point? 1) certain 5) moderate 9) unlikely

Unit Operation	Parameter	IMPACT	PROB.	Detect	RPN	Comments
Distillative Solvent Switch	Temperature / Time, etc.	1	5	1	5	Distillation performed under vacuum, at low temperature, minimizing risk of hydrolysis
Distillative Solvent Switch / Crystallization	Water content at end of Distillation (Crystallization Feed)	9	5	1	45	Higher water = higher degradation In process control assay should ensure detection and
Crystallization -- API Feed Solution	Feed Temperature	9	5	1	45	Higher temperature = higher degradation Temperature alarms should enable quick detection and control
Crystallization -- API Feed Solution	Addition Time	9	1	5	45	Longer time = higher degradation Detection of prolonged addition time may occur too late to prevent [illegible] degradation
Crystallization	Seed wt percentage	1	1	1	1	This parameters ca[illegible] impact impurity rejection, since no rejection of hyd[illegible] degradate occurs.
Crystallization	Antisolvent percentage (charge ratio)	1	1	1	1	This parameters ca[illegible] since no rejection o[illegible]
Crystallization	Crystallization temperature	1	5	1	5	Temperature is low[illegible] occur.
Crystallization	Other crystallization parameters	1	1	1	1	These parameters cannot impact impurity rejection, since no rejection of hydrolysis degradate occurs.

Risk Priority Number
Massima criticità

FMEA = Failure mode effects analysis (ICH/Q9) [es. da Jean Luis Robert, 2010]

Identificazione dei parametri critici

Modelli statistici

Disegni fattoriali

- Massima informazione con il numero minimo di esperimenti opportunamente programmati
- Variazione contemporanea di più fattori
- Valutazione degli effetti dovuti sia ai fattori in studio sia alle loro interazioni

Disegno fattoriale insaturo → Screening iniziale

Disegno fattoriale saturo → Affinamento

Identificazione dei parametri critici

Disegno fattoriale saturo a due livelli

N. esperimenti = 2^k (k = numero dei fattori in studio)

3 parametri di processo in studio = 8 prove

Normalizzazione dei parametri a 2 livelli

+1 = livello alto (es. temp. = 80° C)

–1 = livello basso (es. temp. = 40° C)

Esp.	X1	X2	X3	Y
1	-1	-1	-1	87.5
2	+1	-1	-1	83.2
3	-1	+1	-1	84.5
4	+1	+1	-1	80.5
5	-1	-1	+1	88.0
6	+1	-1	+1	62.0
7	-1	+1	+1	91.8
8	+1	+1	+1	61.4

y = b0 + b1 x1 + b2 x2 + b3 x3 + b12 x1 x2 + b13 x1 x3 + b23 x2 x3 + b123 x1 x2 x3

b0 = 79.86

b1 = **-8.087** b2 = -0.3125 b3 **= -4.062**

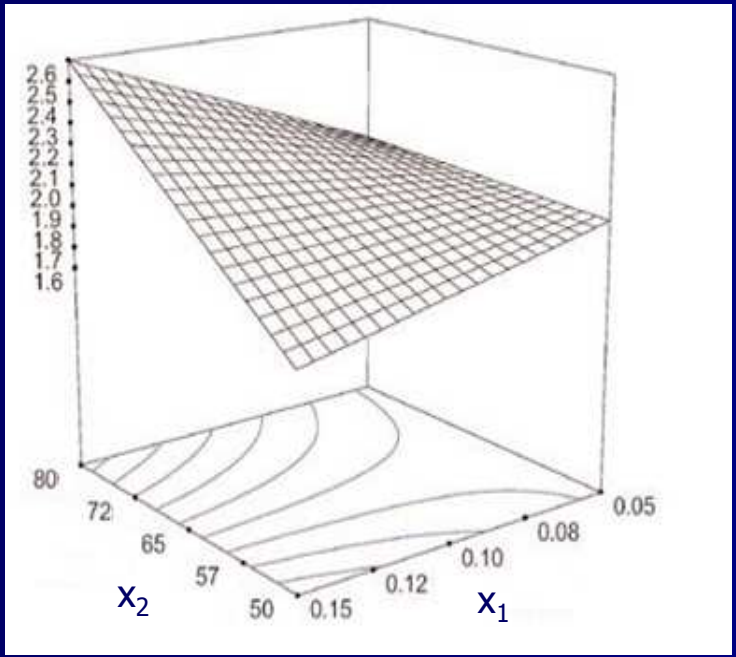
b12 = -0.5125 b13 = **-6.013** b23 = 1.112 b123 = -0.5075

Valori alti dei coefficienti = alta criticità del fattore

Correlazione quantitativa Parametri/CQA

Composit Design (superfici di risposta)

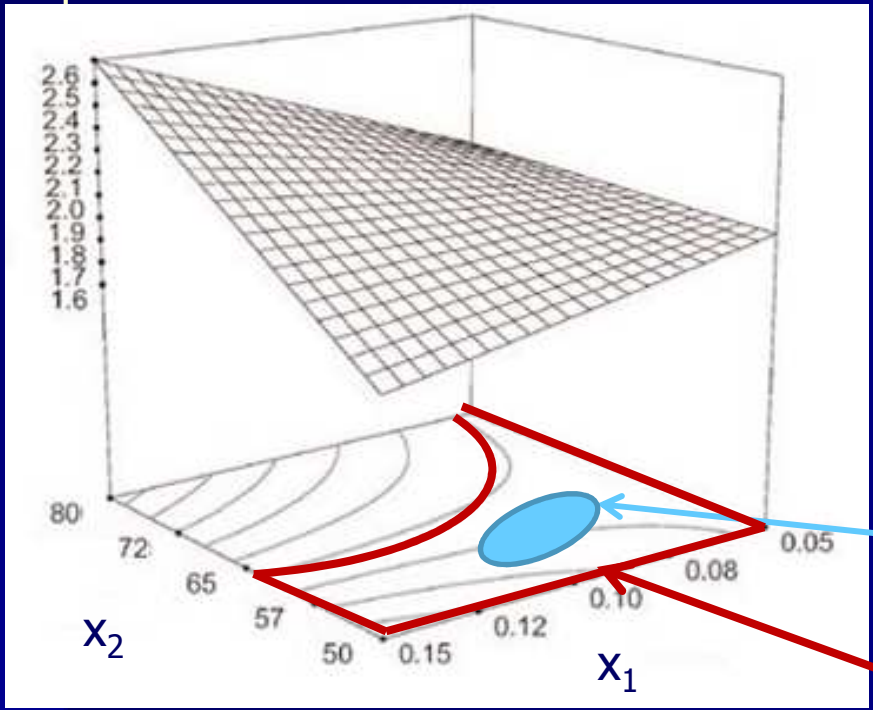
Espansione del disegno fattoriale che permette di stimare la risposta della variabile in studio per ogni punto dello spazio sperimentale definito



Y = % della impurezza C nella DS grezza
X_1 = m/m catalizzatore
X_2 =temperatura di reazione

Correlazione quantitativa Parametri/CQA

Design Space



X_1 = m/m catalizzatore
X_2 =temperatura di reazione
Y = % della impurezza C nella DS grezza

Max quantitá ammessa di impurezza C nella DS grezza = 2.0 %

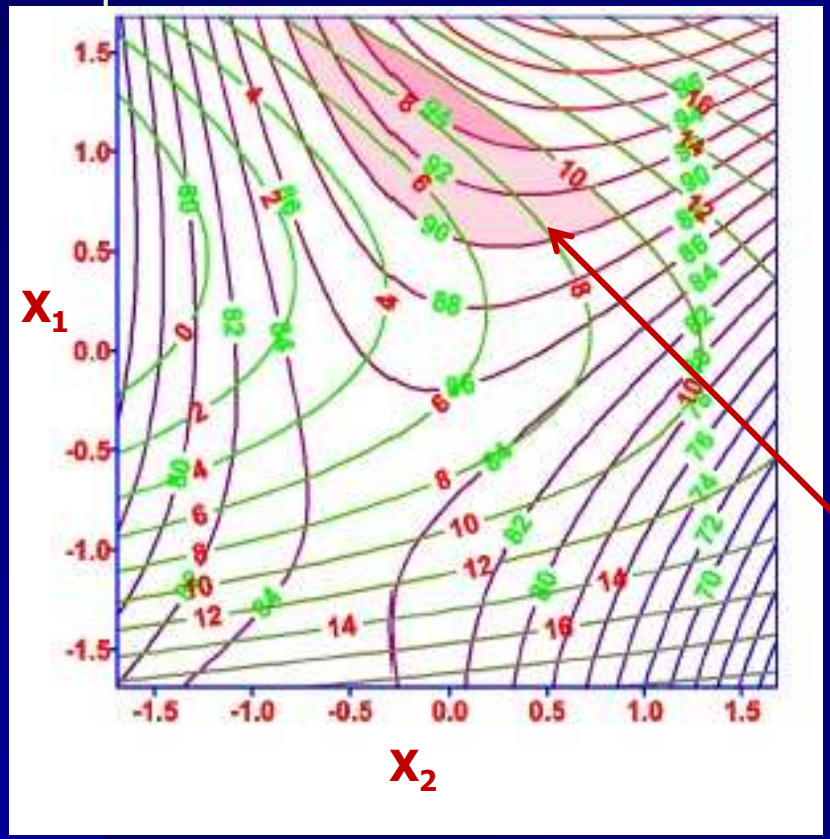
Spazio operativo

Design Space

Modificare lo spazio operativo all'interno del Design Space non è considerata una modifica regolatoria

Correlazione quantitativa Parametri/CQA

Design Space



X_1 = conc. scavanger per eliminazione acqua
X_2 =conc. substrato di partenza

Y_1 = % di sottoprodotto (precursore di CQA)
Y_2 = resa di reazione

Resa minima accettabile = 85~90.0 %
Quantità max. precursore = 10.0 %

Design Space

Da F. Forina "Disegno sperimentale"

La strategia di controllo

Q.
b.
D.

Identificazione dei CQAs
della Drug Substance

Sviluppo del processo di produzione
Studio delle criticità di processo e dei materiali

Studio delle relazioni quantitative tra CQAs
ed i CPPs /CMAs individuati

Definizione della Strategia di controllo

La strategia di controllo

"A control strategy is a planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality." ICHQ11

Obbiettivo primario

- Qualità del prodotto
- Efficacia del processo

Obbiettivo secondario

- Efficienza del processo (produttività)
- Sicurezza del processo
- Protezione dell'ambiente e dell'operatore

La strategia di controllo

- Controllo dei materiali utilizzati
- Controllo del processo
- Controllo degli intermedi
- Controllo finale della DS (test di rilascio)
- Controllo delle apparecchiature e dei sistemi ambientali

La strategia di controllo

Controllo di processo

Studio delle criticità ed ottimizzazione

Parametri a basso impatto (non critici)

Parametri "chiave"

Parametri critici

Impatto sul processo

- Resa
- Tempi
- Sicurezza

Impatto sui CQAs

La strategia di controllo

Controllo di processo

- Scale up
  - Apparecchiature di produzione
    - Strumenti di controllo
      - Punti di controllo e limiti
        - Procedure analitiche
          - Sviluppo e verifica del Design space
            - Controlli in continuo (PAT)

Conclusioni

Quality by Design System

- Definire le criticità per la qualità del prodotto in relazione all'utilizzo
- Valutare le possibili deviazioni al sistema di produzione attraverso lo studio delle criticità del processo
- Definire i controlli ed i limiti di accettazione sulla base delle variabili critiche individuate.

Conclusioni

Quality by Design System

↓

Maggiore conoscenza del processo e del prodotto

↓

Minor rischio per il paziente e per l'azienda

GRAZIE PER L' ATTENZIONE

rpighi@yahoo.it