



Proteinarzneimittel

Chemistry, Manufacturing and Controls

(CMC)-Management in der Praxis

Dr. A. Weiland-Waibel (Explicitat Pharma GmbH)



Inhalt

1. Vorstellung
2. Was ist CMC-Management?
3. CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels
4. Beispiele CMC-(Project)- Management
 - Peptid Wirkstoff
 - Formulierungsentwicklung
 - Administration Device



Dr. Andrea Weiland-Waibel

Apothekerin

***Promotion in Pharmazeutischer Technologie
1995***

Erfahrung Pharmazeutische Industrie:

- Gödecke – Warner Lambert in Freiburg**
- Pfizer Illertissen (Germany)**
- IDEA AG, Munich (Germany)**
- CMC Management (seit 2001)**

Dr. Andrea Weiland-Waibel

- **Qualified Person** (Sachkundige Person)
- Beispiele für Entwicklungsprojekte
 - Direkter Thrombininhibitor
 - Recombinanter humaner Factor VIII
 - HIV Revers-Transcriptasehemmer
 - Peptid zur Inhalation (gegen PAH)....

Was ist CMC-Management?

Chemistry-Manufacturing-Controls:

Alle Aktivitäten / Management, die im Zusammenhang mit Arzneistoff(en), Arzneiformulierung und deren Charakterisierung hinsichtlich ihrer Qualität stehen



Bedeutung für die Arzneimittelzulassung?

EMA: Modul Quality des CTD

FDA: „CMC“ / CMC Guidelines

EMA: **E**uropean **M**edicines **A**gency (London)

FDA: **F**ood and **D**rug **A**dministration (USA)

CTD: **C**ommon **T**echnical **D**ocument

obligatorisches und vorgeschriebenes Format
der Zulassungsunterlagen

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

CMC-Management ist eine kontinuierliche und andauernde Aufgabe während der Entwicklung eines Arzneimittels



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

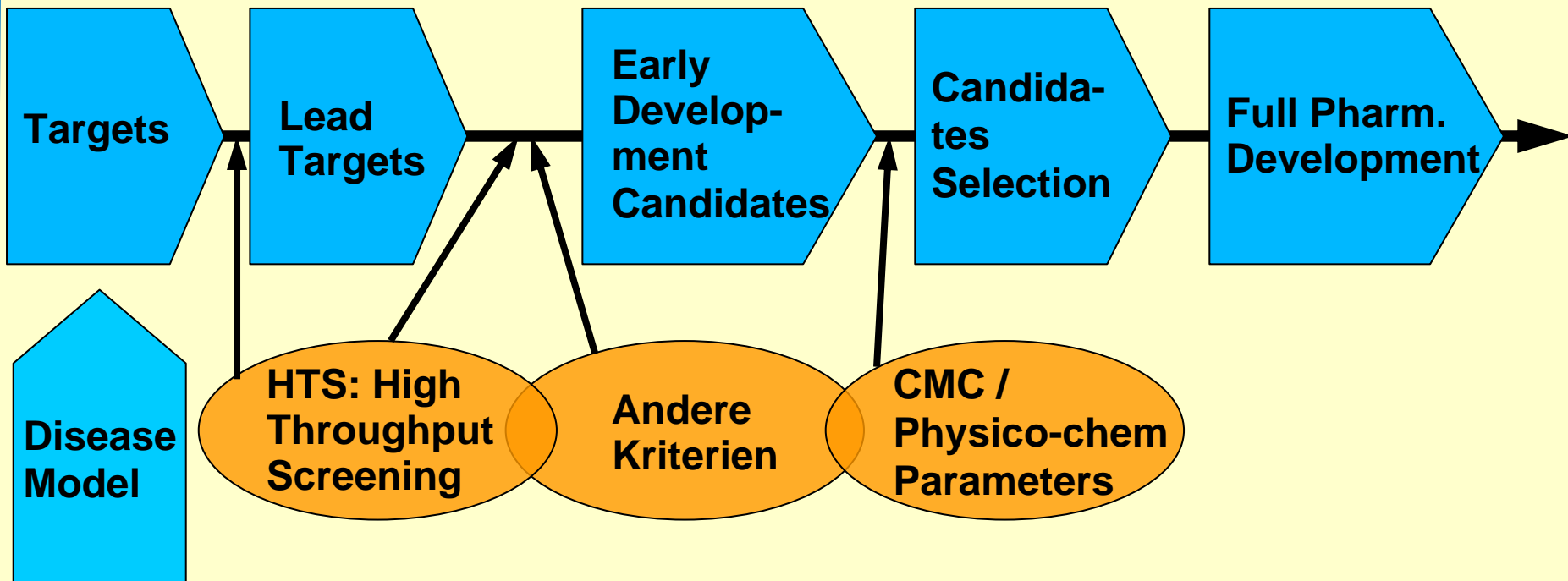
Anzahl der Wirkstoffkandidaten X

X 1000

X 100

X 10

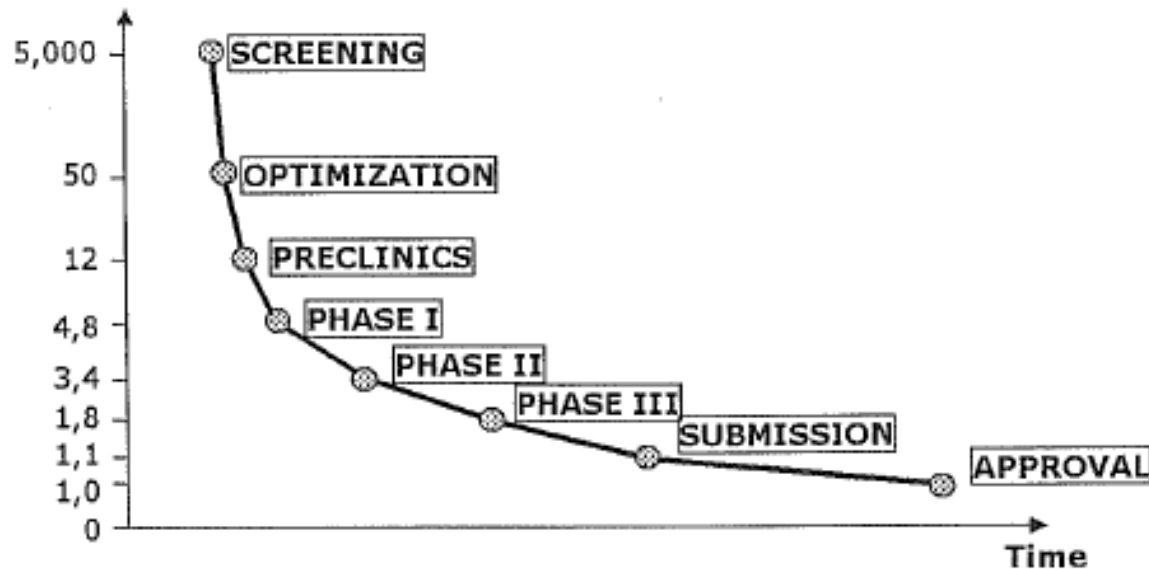
X 1





The Challenge of Pharmaceutical Research

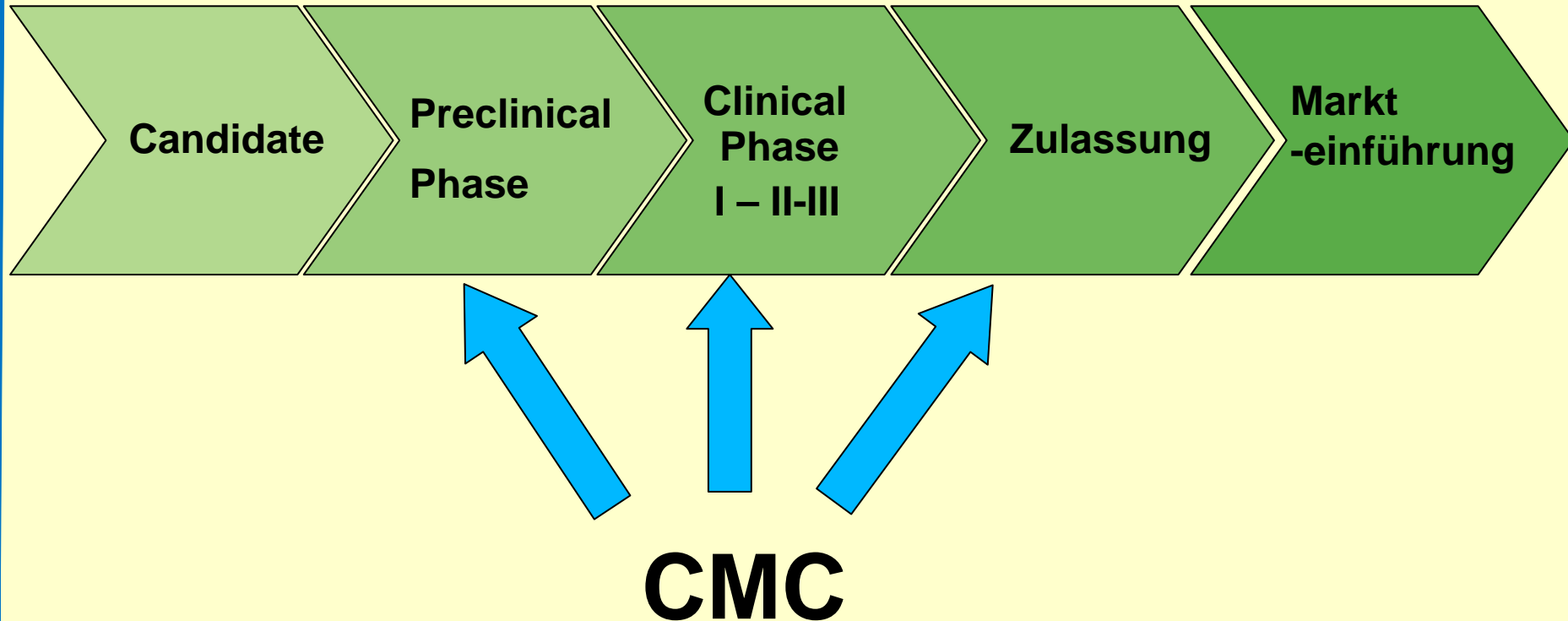
Number of substances in development



One in 5,000 – 10,000 substances is launched on the market

Source: Datamonitor (1997); VFA

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels





CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Präklinische Phase

Test von Wirkstoffkandidaten auf Wirksamkeit, Sicherheit, geeignete Dosierung im lebenden Organismus

Pharmakologie, Pharmakokinetik des potenziellen Wirkstoffes werden untersucht. Weiterhin werden in der präklinischen **Phase** nach den Richtlinien der "Guten Laborpraxis" (GLP) toxikologische Daten erhoben.

Die **präklinische Phase** kann vier bis sechs Jahre nach den ersten Laborversuchen abgeschlossen sein. Im Falle positiver Ergebnisse schließen sich die klinischen Phasen an.



Klinische Phase	Personen	Dauer	Hauptziel
I	ca. 20–80	Wochen	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments (auch als „First in Man“ / FIM bezeichnet)
II	ca. 50–200	Wochen bis Monate	Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of Concept, Phase IIa), Findung der geeigneten Therapiedosis (Dose Finding, Phase IIb), positive Effekte der Therapie sollten zu beobachten sein
III	ca. 200–10.000	Monate bis Jahre	Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) und Marktzulassung der Therapie; nach Marktzulassung werden laufende Studien dann zu IIIb-Studien oder Phase IV

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Präklinische Phase – CMC – einige Stichpunkte

- Wirkstoff meist in geringer Menge verfügbar (mg-g-kg, abhängig von der Art des Wirkstoffs)
- Wirkstoffherstellung noch in der Entwicklung: prinzipieller Prozeß steht



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Präklinische Phase – CMC

Toxikologische Sicherheitsprüfung

-Wirkstoff und Nebenprodukte (Impurities, related Peptides / Proteins) repräsentativ für die in der Zukunft liegenden später zu produzierenden Wirkstoffqualitäten (Stichwort: Toxikologische Qualifizierung) ?



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Präklinische Phase – CMC

- Analytische Methode zur Charakterisierung – sehr wichtig!
- Formulierung in der Regel noch „basic“ – sichere Gabe der Dosis - in der Regel große Konzentrationsunterschiede (wegen z.B. sicherheitspharmakologischer Untersuchung in verschiedenen Spezies – rodent / non-rodent)

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Vor Phase I aus CMC Sicht sind folgende wichtige regulatorische Dokumente notwendig:

-IMPD (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm>

-IND (FDA) <http://www.fda.gov/cber/ind/indpubs.htm>

Beide Dokumente enthalten neben dem präklinischen und klinischen Teil auch eine CMC Sektion

IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier

IND: Investigational New Drug Application

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Das **IMPD** ist vom Aufbau dem CTD analog.

- Informationen zu Hersteller, Herstellung des Wirkstoffs, sowie dessen analytischer Charakterisierung und Stabilität („Drug Substance“)
- Informationen zu Hersteller, Herstellung des klinischen Prüfmusters (inkl. Verpackung), sowie dessen analytischer Charakterisierung und Stabilität („Drug Product“). Die Stabilität der klinischen Prüfmuster muß mind. den Zeitraum von der Herstellung – Lagerung – Verwendung in der klinischen Prüfung abdecken.



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Phase I – CMC – einige Stichpunkte

- Wirkstoff - nach GMP produziert
- Formulierung - nach GMP produziert

CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Phase I – CMC

Merke!

Unter Umständen auch hier erst noch geringe Mengen an Wirkstoff und klinischen Prüfmuster
Aber: Notwendigkeit von GMP; Freigabe durch sachkundige Person („Qualified Person“), regulatorische Dokumente

→ **Zunehmende Aufgaben für das CMC Management in dieser Phase**



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Phase II-III

Zunehmender Aufwand CMC-Management

Phase II: Patienten, größere Studien

Phase III: Patienten, noch größere Studien



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

Phase II-III - CMC-Management Aufgaben

- Drug Substance: Upscaling / weitere Entwicklung des Prozesses hinsichtlich Ausbeuten, Prozeßsteuerung → kommerzielle Chargengröße / Prozeßvalidierung / Routineverfahren
- Drug Product: Upscaling / weitere Entwicklung des Herstellungsprozesses → kommerzielle Chargengröße / Prozeßvalidierung
- Stabilitätsuntersuchungen an repräsentativen Chargen, um spätere Haltbarkeit des Arzneimittels zu begründen



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

CMC-Management Aufgaben nach Phase III – Zulassung

Zulassungsdokument: CTD – Quality

Quality: Drug Substance und Drug Product
Umfangreiche Daten notwendig!



CMC-Management in der Entwicklung eines Arzneimittels

CMC-Management Aufgaben nach Zulassung

z.B. neue Quelle für Wirkstoff: Qualitätsdaten müssen wiederum erhoben werden: i.d.R. 3 Chargen der Arzneiform mit 3 Chargen des Arzneistoffes → Erhebung Stabilitätsdaten
Nachweis, daß die Änderung keinen Einfluß auf die Qualität des Arzneimittels hat.

USA: SUPAC: Scale Up Post Approval Changes

EMA: Variations to an Existing Marketing Authorisation

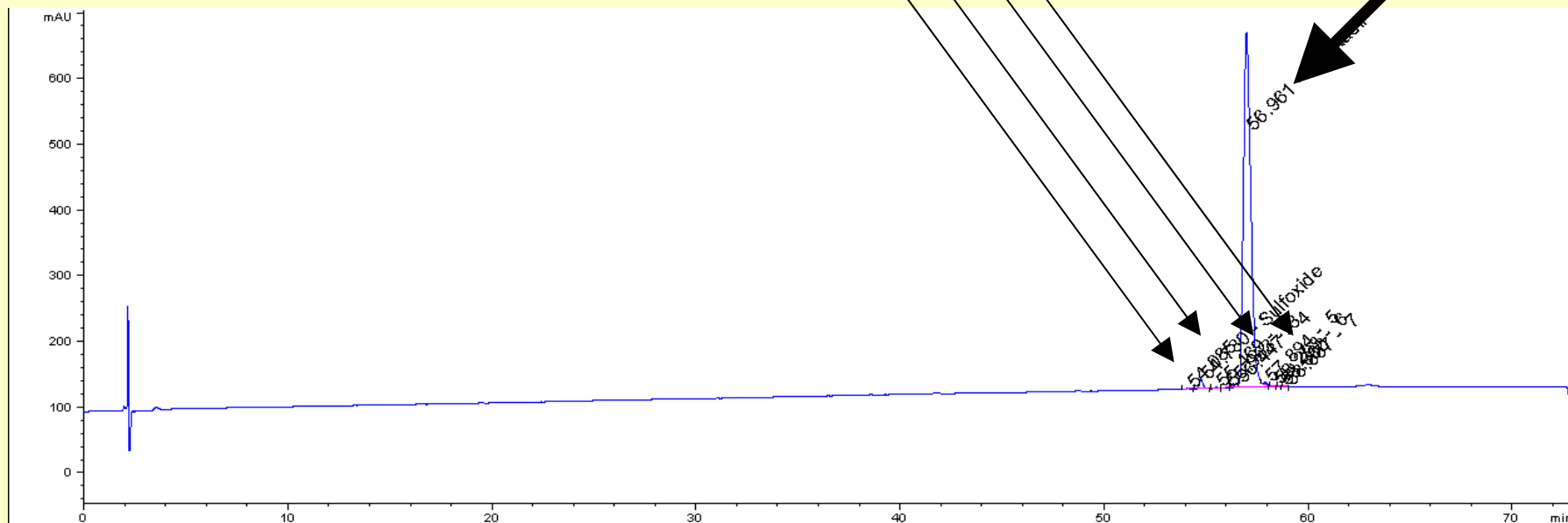


Beispiele zum CMC-(Project) Management

Charakterisierung eines (Peptid)-Wirkstoffs: Purity Profile

Related Peptides

Wirkstoffpeak



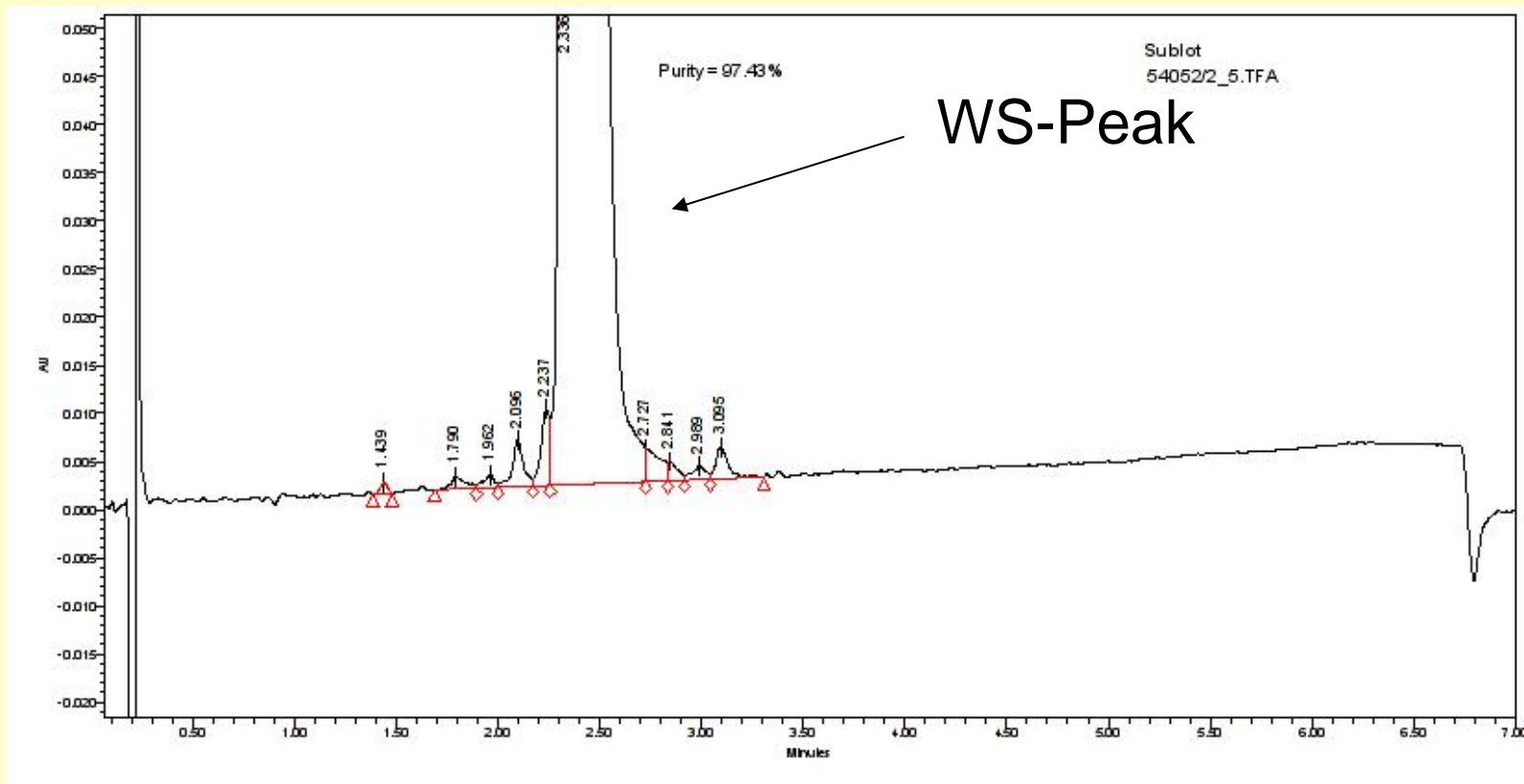
“Normale” RP-HPLC Methode, Laufzeit 70 Minuten !





Beispiele zum CMC-(Project) Management

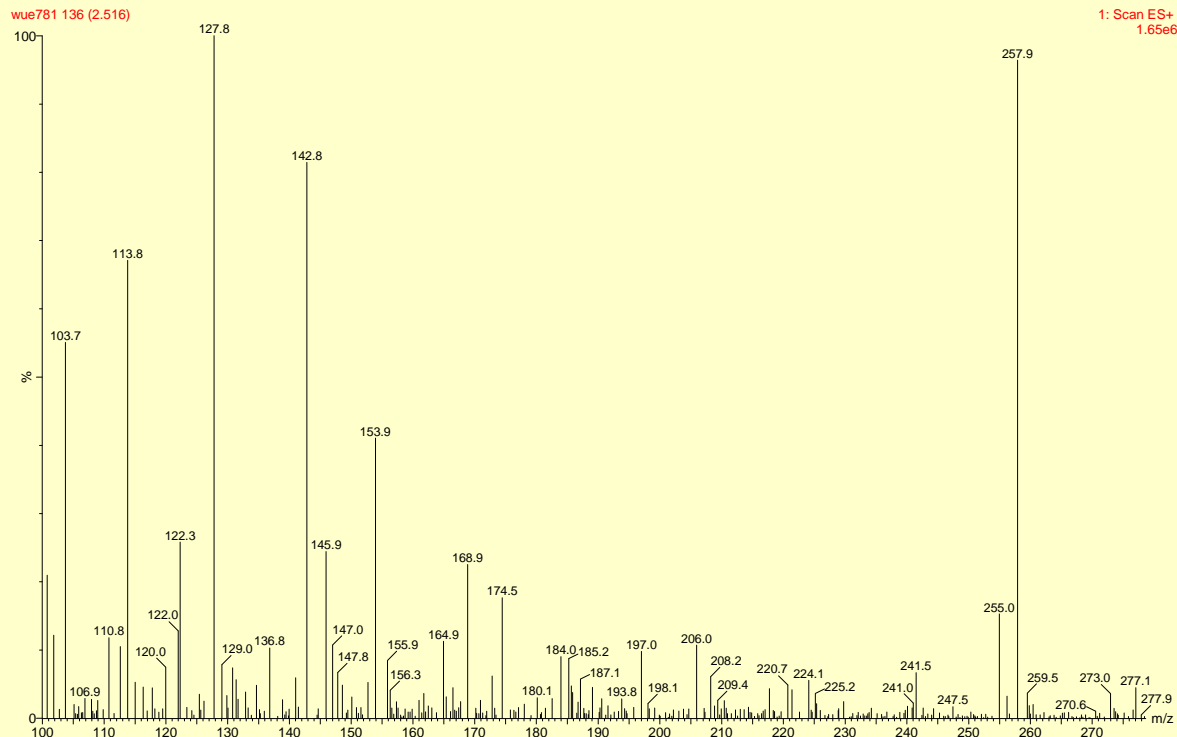
Verbesserung der analytischen Methode – Umstellung auf UPLC
Bessere Auflösung – kürzere Laufzeit (7 min!)





Beispiele zum CMC-(Project) Management

Strukturaufklärung von Abbauprodukten mittels MS (Massenspektrometrie)



Beispiele zum CMC-(Project) Management

Specification of a Monoclonal Antibody

Drug Substance and Drug Product: Release Tests

Test	Testing method	Use, Impurities or Substances detected (ICH 6B Category)	Subst	Prod
Appearance		Acc. to EP: color, clarity (general)	x	x
Identification (ion exchange HPLC)		Deamidation, protein fragments (identity, purity)	x	x
Identification (peptide mapping)		Primary structure (identity, (purity))	x	- (x)
pH determination	General Tests, Processes and Apparatus	Measure pH acc. to EP (general)	x	x
Purity (SE-HPLC)		Protein multimers (purity)	x	x
Purity (SDS-PAGE)		Protein fragments, subunits (purity)	x	x
Sterility	General Tests, Processes and Apparatus	Acc. to EP (contaminant)	Bioburden (x)	x



Bacterial endotoxins	General Tests, Processes and Apparatus	Acc. to EP (contaminant)	x	x
Protein Concentration (A ₂₈₀ absorbance)		UV-VIS (Quantity)	x	x
Actual volume	Injections, General Rules for Preparations	Acc. to EP (general)	-	x
Visible particles	General Tests, Processes and Apparatus	Acc. to EP (impurity)	(x)	x
Subvisible particles	General Tests, Processes and Apparatus	Acc. to EP (impurity)	(x)	x
Osmolality	General Tests, Processes and Apparatus	Acc. to EP (general)	(x)	x
Potency (Antigen binding assay)		Cell, biochemical, ligand assay (potency)	x	x
Determination of host cell-derived DNA content		Determine DNA (impurity)	x	-
Determination of Protein A content		Determine residual protein (impurity)	x	-
Determination of IGF-1 analog content		Process related impurity	x	-
HCP		Process-related impurity	x	-

Arzneiform: CMC-(Project) Management

Phase I: einfache Zubereitung in 0,9% isoton. NaCl als Lösung

Problem: Peptidarzneistoff neigt zur Aggregation / Präzipitation

in isoton. NaCl und auch in anderen wäßrigen Lösungen (Citratpuffer) bei Überschreitung bestimmter Konzentration und Standzeit

Höhere Konzentration aber für die Dosierung des Entwicklungskandidaten notwendig

- Entwicklung eines Lyophilisats
- galenische Entwicklung
- Design of Experiments zur Festlegung der optimalen Formulierung

Arzneiform: CMC-(Project) Management

- Herstellung verschiedener Varianten im Kleinversuch
- Beschleunigte Haltbarkeitsstudie Streßbedingungen („accelerated conditions“)
- Prozessentwicklung Lyoprozess
- Upscaling und Übertragung auf Pilotmaßstab unter GMP Bedingungen zur Herstellung von Klinikmuster für Phase II / III
- parallel dazu Weiterentwicklung der analytischen Methoden (stabilitätsindizierend)

Administration Device CMC-(Project) Management

Peptide / Proteine
Biopharmaceuticals
nehmen zu
i.d.R. injectables,
aber auch Inhalation

Insulin (Exubera®)



Administration Device CMC-(Project) Management

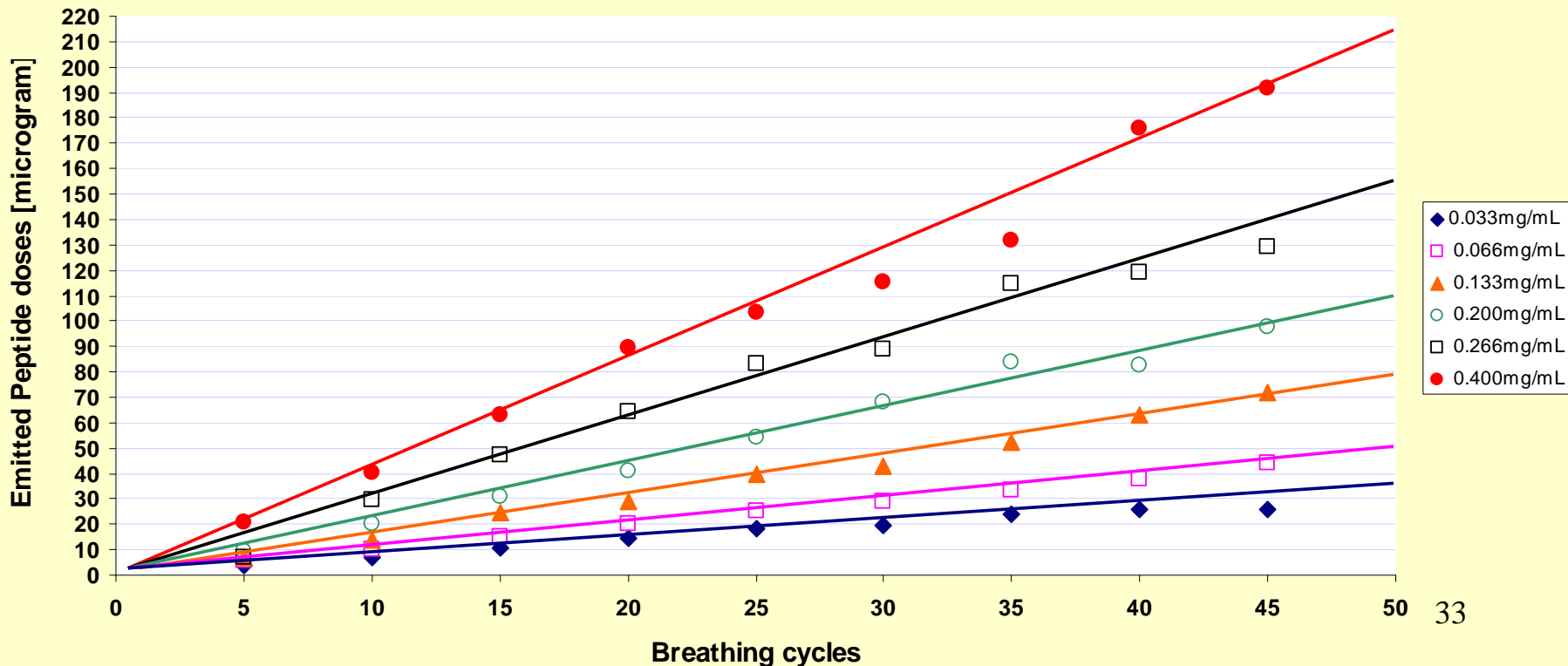
Auch Entwicklung
Kommerzialisierung und
regulatorische
Darstellung des Administration
Device Teil des
CMC Management

Peptidbeispiel – Nebulizer
Optineb®-ir



Administration Device CMC-(Project) Management

Device output at different Peptides concentrations
(0.9% sodium chloride)

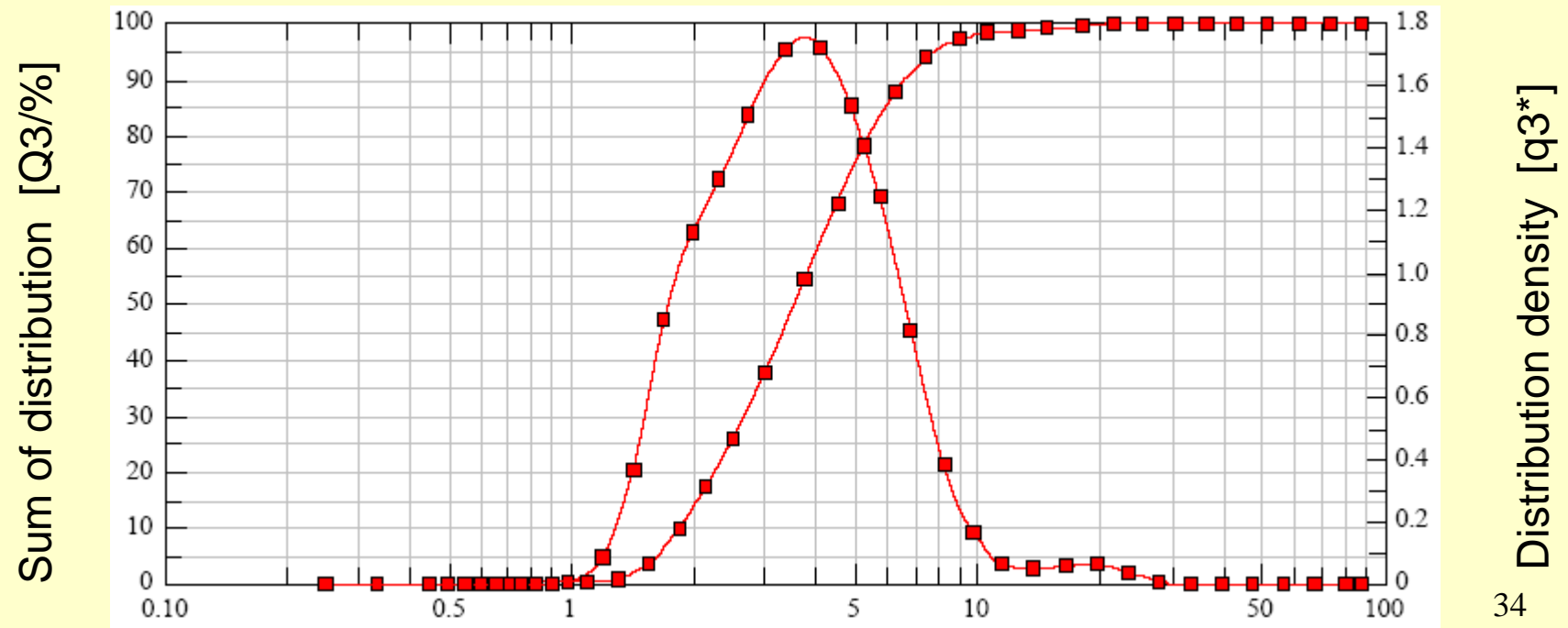


Administration Device CMC-Management

Aerosol droplet size Distribution

MMD = 3.56 μm ; GSD = 1.67; number of particles <5 μm = 74,70 %

68 $\mu\text{g/mL}$ Peptide in 0.9% sodium chloride



Administration Device CMC-(Project) Management

Inhalation Solution

FDA: Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation

EMA: Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation And Nasal products

- Aspekte:
- Extractables
 - Drug Delivery Rate and total drug delivered
 - Delivery Device Development