



Zielgerichtet

Qualität in der pharmazeutischen Herstellung –
Validieren geht über Probieren

Prof. Dr. Chrystelle Mavoungou und Prof. Dr. Katharina Zimmermann
Fakultät für Pharmazeutische Biotechnologie, Hochschule Biberach

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bieten eine große Chance für bisher nicht therapierbare Erkrankungen und sind deshalb ein großer Wachstumsmarkt. Eine große Herausforderung dabei ist die Heterogenität von Biopharmazeutika. Im Gegensatz zu chemisch-synthetisch hergestellten Arzneimitteln bringt jeder Prozess ein einzigartiges Produkt heraus, auch wenn es sich um das gleiche Protein handelt. Der Grundstein für die Herstellung von pharmazeutischen Produkten (egal, ob biotechnologisch oder chemisch-synthetisch hergestellt) sind die Kriterien der guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Praxis), der guten klinischen Praxis (GCP, Good Clinical Praxis), der guten Qualitätspraxis (GQP, Good Quality Praxis), der guten regulatorischen Praxis (GRP, Good Regulatory Praxis), der guten Vigilanzpraxis (GVP, Good Vigilanz Praxis) und der guten Dokumentationspraxis (GDP, Good Documentation Praxis).

Diese GxP-Regularien sind demzufolge die Basis für die für Arzneimittel erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Die Kontrollen und Maßnahmen zur Sicherung der Arzneimittelqualität beginnen heutzutage in einem sehr früheren Entwicklungsstadium mit dem Ziel, eine GxP-Konformität aufzuweisen. GxP-konform sollten daher die Entwicklung von Hilfsstoffen, Wirkstoffen und ihren Intermediaten sein. Der GxP-Konformität folgt eine akkurate GxP-Konsolidierung für die auf dem Markt befindlichen Produkte. Hierbei berücksichtigt werden alle Ausgangsstoffe und Lösungsmittel, darüber hinaus alle Systeme und sämtliche Aktivitäten, die mit der Herstellung von Arzneimitteln zusammenhängen. Gemeint sind hier u.a. technische Vereinbarungen im Rahmen einer Lohnherstellung, der Transport und die Lagerung von Ausgangsmaterialien sowie Endprodukte, da diese einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften der betroffenen Wirkstoffe, Intermediate und Fertigarzneimittel haben. Die GxP-Konformität und Konsolidierung dienen der Sicherstellung einer innerhalb der Produktlaufzeit immer gleich bleibenden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Sie ist jedoch bei biologischen Arzneimitteln eine wahre Herausforderung. Die Hauptproblematik liegt in der Tatsache, dass Arzneimittel biologischer Herkunft im Umgang und in der Herstellung sehr anspruchsvolle Substanzen sind. Sie erfordern bereits in ihrer Entwicklung systemspezifische Prüfmethode und Prozesse, die auf ihre Heterogenität zurückzuführen sind. Wichtig sind

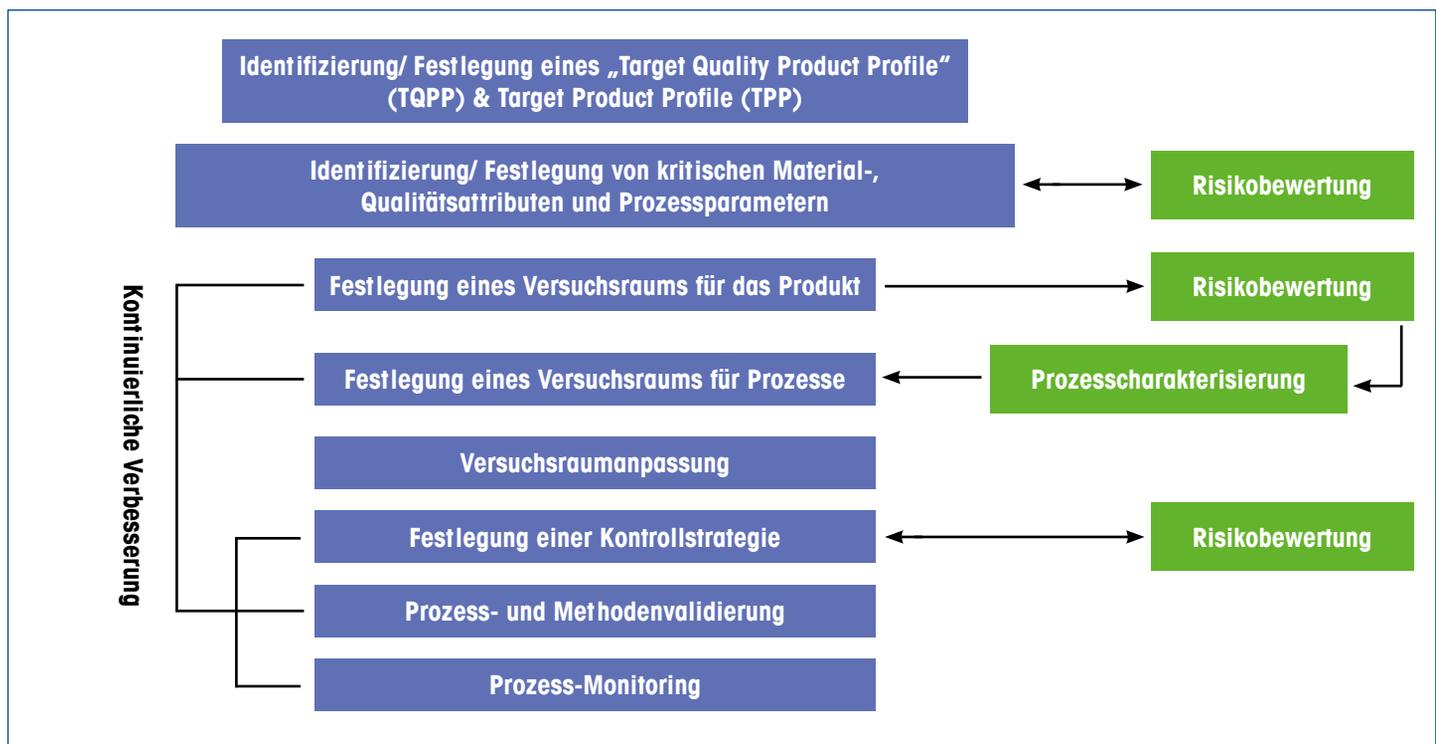


Abb. 1 Relevante Stufen des QbD in der Herstellung von biologischen Arzneimitteln [4]. Im Target Product Profile werden die therapeutische Anwendung, die Wirksamkeit und Sicherheit beschrieben. Bei der Festlegung des TQPP kommen Qualität-, Sicherheit- und Wirksamkeitsaspekte während der Entwicklung in Betracht.

deshalb systemgerechte Anforderungen, die biopharmazeutikaspezifische und systembedingte pharmakologische Effekte und Interaktionen berücksichtigen [1].

Die Lösung des o.g. Problems liefert derzeit das Quality-by-Design (QbD), in dem die Qualität der Produkte prospektiv, d.h. bei der Produktdefinition gebildet wird, also „im Vorfeld designed wird“. Mit der Implementierung vom QbD sollen ideale Rahmenbedingungen in der pharmazeutischen Herstellung hergestellt werden, um die Qualität von Arzneimitteln, die aus bestimmten biologischen Systemen stammen, zeitnah proaktiv zu sichern. Eine proaktive Sicherung der Qualität verlangt erwartungsgemäß vertiefte Kenntnisse über alle Produkte und Prozesse im Zusammenhang mit der Entwicklung, der Herstellung im Labor- und im Produktionsmaßstab. Dieser Kenntnisstand erlaubt es, die Arzneimittelqualität vorausschauend, kontinuierlich und perspektivisch zu kontrollieren, zu dokumentieren und gezielt zu verbessern, damit eine therapiegerechte Nachhaltigkeit bei der Behandlung von schwer wiegenden und seltenen Krankheiten zu Stande kommen kann. Nicht unerheblich ist es, wirksame Systeme und Strukturen zu etablieren, die es reibungslos erlauben, Prozedere risikobasiert zu implementieren und zu standardisieren, wie es in den Richtlinien der ICH Q9 (Quality Risk Management, [2]) und ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System, [3]) gefordert wird.

Das QbD-Prinzip baut auf ein Loop-System auf, welches das Design, die Analyse, Aufwertung, Kontrolle und ggfs. die Rückverfolgung und Lenkung von kritischen Qualitätsattributen und Leistungsmerkmalen von Produkten und Prozessen beinhaltet (Abb. 1). Damit verbunden sind eine zeitnahe Erfassung, risikobasierte Bewertung und Validierung von allen Herstellprozessen und Produkten – von den Ausgangsmaterialien bis zu den Endprodukten des Forschungs- und Entwicklungsstadiums einschließlich der Produktion in der Postmarketingphase. Im pharmazeutischen QbD finden Tools und Modelle Anwendung, die sich seit geraumer Zeit im Ingenieurwesen bewährt haben. Es handelt sich dabei um die Bildung der Produktqualität nach dem Six-Sigma-Modell und die Verwendung eines multidisziplinären Tools, das PAT (Process Analytical Technology) genannt wird. PAT wird sowohl als Technologieplattform als auch als regulatorische Option verwendet. Mit der Einführung solcher Tools und Modelle soll die Entwicklung, Herstellung und Produktion von Arzneimitteln effizienter und flexibler gestaltet werden – in Abhängigkeit von ihrem Einsatz im Hinblick auf ein bestimmtes Krankheitsbild, ohne die Produktqualität zu beeinträchtigen.

Dies geschieht durch einen im Vorfeld definierten und festgelegten operativen Grenzbereich (Design Space, Abb. 2), in dem jede Art von Schwankungen kontrollierbar ist und somit eine gleich bleibende Qualität gewährleistet werden kann.

Im Zeitalter des QbDs bedeutet das, dass das Prinzip des „Trial & Error“ ausgedient hat und nicht zeitgemäß ist. Eine kontinuierliche Sicherung der Qualität und die daraus folgende Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind so zu interpretieren, dass auch im Rahmen der klinischen Studien die Identifizierung von kritischen Qualitätsattributen und relevanten Prozessparametern, die Identifizierung der Variabilitätsquellen und später dann die Lenkung der Herstellungsprozesse vorrangig sein müssen, um den Zulassungsprozess zu bestehen, eine Markteinführung zu ermöglichen und später ein Arzneimittel aufrechtzuerhalten. Daraus ergibt sich, dass Verstehen, Analysieren, Kontrollieren, Lenken und Validieren über Studieren und Probieren geht. Ein Beispiel aus der Praxis zeigt, weshalb die QbD-Philosophie zielführend und zukunftsweisend in der Herstellung von biologischen Arzneimitteln ist.

Beispiel aus der Praxis

Eine Impfung gegen die Alzheimersche Erkrankung, das ist die große Hoffnung zahlreicher Patienten und ihrer Angehörigen. Proteinablagerungen unterschiedlicher Art, besser bekannt als Plaques und Tangles, zerstören das Gehirn der Betroffenen und rauben ihnen ihr Denk- und Erinnerungsvermögen. Sehr schnell und euphorisch wurde 2001 diese Impfung am Menschen ausprobiert, da sie im Tiermodell erfolgreich schien. 2002 folgte das abrupte Ende der Phase II-Studie AN-1792, weil 6 % der geimpften Patienten schwere Nebenwirkungen zum Teil mit tödlichem Ausgang erlitten. Zur Erinnerung: Die Impfung richtet sich gegen das körpereigene Protein Amyloid- β . Provozierte die Impfung eine Art Autoimmunkrankheit? Untersuchungen der Probanden zeigten allerdings, dass sich die Plaques, die zum großen Teil aus Amyloid- β bestehen, aufgelöst hatten. Die Forscher jubelten und planten eine passive Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, da sich passive Impfungen in der Regel besser kontrollieren lassen. „First in class“ war der Antikörper Bapineuzumab, der auf einem wohl bekannten Forschungsantikörper gegen Amyloid- β basiert. Der eigentliche Mausantikörper erhielt humane Sequenzen, damit er dem menschlichen Organismus wie ein humaner Antikörper erscheint und wurde bald an Patienten erprobt.

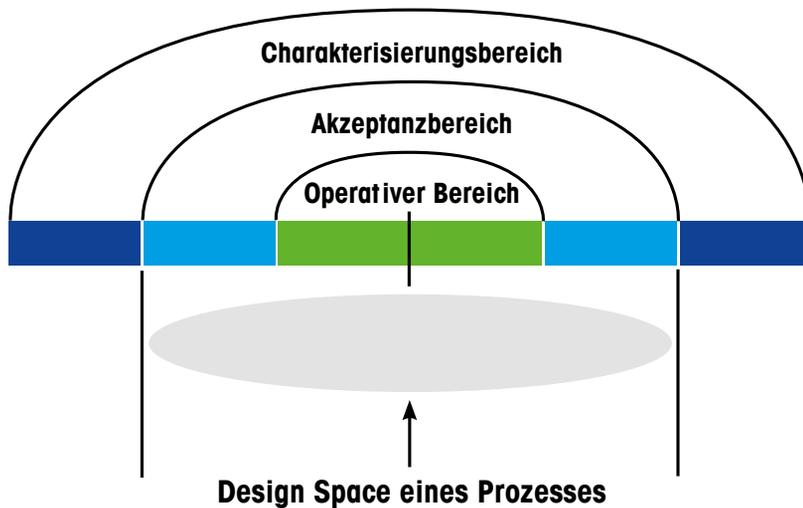


Abb. 2 Design Space eines Prozesses: Im Design Space werden die für die Qualität kritischen Prozess- und Materialattribute korreliert. Es entsteht dabei ein Grenzbereich, in dem die Arzneimittelqualität keine extreme Schwankungen ausgesetzt ist und kontrollierbar ist [4, 5]. Mit der Festlegung eines Design Space werden Rahmenbedingungen für eine nachhaltige Qualität im Vorfeld definiert.

Währenddessen zeigten weitere Analysen der AN-1792-Studie jedoch, dass die noch lebenden geimpften Patienten ihr Denken und Gedächtnis genauso so schnell verlieren wie ungeimpfte Patienten. Bapineuzumab zeigte ähnliche schlechte Resultate in der Phase II, glänzte aber durch das Auflösen der Ablagerungen im Gehirn, weshalb eine Phase III-Studie befürwortet wurde. Fatalerweise haben Alzheimer-Patienten Amyloid- β -Plaques nicht nur dort, wo einst mal graue Zellen waren, sondern auch in Blutgefäßen, vor allem in den kleinen Gefäßen im Gehirn. Ein intakter Antikörper, egal, ob als Medikament hergestellt oder vom Immunsystem gebildet, tut, was ein Antikörper eben tun muss: Er bindet die Struktur, gegen die er spezifisch ist (hier also das körpereigene Amyloid- β) und signalisiert dem Immunsystem, dass er etwas gefunden hat, was wohl nicht in den Körper gehört. Soweit die immunologische Funktion von Antikörpern. Biotechnologisch hergestellte therapeutische Antikörper machen, insofern sie intakt sind, genau das Gleiche. Bapineuzumab ist ein intakter Antikörper und erkannte daher auch die Plaques in den Blutgefäßen der behandelten Patienten. Das Immunsystem erkannte den gebundenen Antikörper und ging davon aus, dass die gebundene Struktur ein feindlicher Eindringling sein müsste, der zerstört werden muss. Leider zerstörte damit das Immunsystem die Blutgefäße im Gehirn der Probanden, die infolge dessen ein nicht ungefährliches Hirnödeme erlitten. Aufgrund dieser Nebenwirkung, die bei der höchsten Dosierung auftrat, untersuchte man diesen Sachverhalt erneut am Mausmodell und fand auch hier Hirnödeme. In der Phase III-Studie wurde die Therapie mit der höchsten Bapineuzumab-Dosierung abgebrochen, die niedrigeren Dosierungen sind besser verträglich und werden weiter klinisch überprüft.

Der Traum von der Impfung gegen Alzheimer, ist er nun endgültig geplatzt? Jein! Bapineuzumab hat als Enfant terrible die Schelte kassiert, doch weitere „Fast-Follower“ folgen, die zum Teil ähnlich enttäuschen, zum Teil aber wieder das Träumen erlauben: Da wäre z. B. Solanezumab von Eli Lilly, das nicht an die Plaques in den Gefäßen bindet. Doch Anfang 2011 wurden auch von Solanezumab unklare Schwellungen im Gehirn berichtet. Die Analyse des Erinnerungsvermögens der Probanden wird erst für 2012 erwartet. Aber da ist auch die Anwendung von IVIG, ein Antikörper-Cocktail, der aus dem Plasma von gesunden Spendern isoliert wird und bei Alzheimer Patienten den geistigen Zerfall zu verzögern scheint.

Dieses Beispiel soll zeigen, dass die Entwicklung von biopharmazeutischen Wirkstoffen trotz der harmlosen Vorsilbe „Bio“ im höchsten Maße kritisch kontrolliert, überwacht und überdacht werden muss. Nichtsdestotrotz entsteht mit der Aufnahme von PAT- und QbD-Instrumenten ins Umfeld der pharmazeutischen Industrie und in die GxP-Regularien eine systematische Vorgehensweise, die es erlaubt, Forschungs- und Entwicklungsvorhaben sehr schnell und zielgerichteter umzusetzen. Dadurch können innovative Arzneimittel zukünftig beschleunigt und sicherer für Patienten entwickelt und hergestellt werden.

- mavoungou@hochschule-bc.de
- zimmermann@hochschule-bc.de

Literatur

- [1] Sahoo N., Choudhury K. & Manchikanti P., Manufacturing of Biodrugs: Need for Harmonization in Regulatory Standards. *Biodrugs* 2009; 23(4):217-229.
- [2] ICH (International Conference on Harmonisation) Guideline, Q 9 „Quality Risk Management“, EMA/INS/GMP/79766/2011, Februar 2011.
- [3] ICH (International Conference on Harmonisation) Guideline, Q 10 „Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System“, EMA/INS/GMP/79818/2011, Februar 2011.
- [4] Rathore A. S., Winkle H., Quality by design for biopharmaceuticals: The US Food and Drug Administration's 'quality by design' approach is likely to transform the manufacture of biologics. *Nature biotechnology* 2009, 27 (1): 26-34.
- [5] Hallow M., Muddryk B.M., Braem A. D., Tabora J. E., Lyngberg O.K., Bergum J.S., Rossano L. T., Tummlala S., An Example of Utilizing Mechanistic and Empirical Modeling in Quality by Design. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 2010, 5 (4): 193-203.



Katharina Zimmermann hat von 1997-2001 im DFG-Graduiertenkolleg „Arzneimittelentwicklung“ (über Biomarker in der Alzheimerischen Erkrankung mit summa cum laude) promoviert. Es folgte eine Forscherstätigkeit zum Thema Schlaganfall an der Universität Heidelberg sowie ein Marie-Curie-Industry-Host Stipendium bei Sanofi-Aventis/Frankreich, wieder im Gebiet Alzheimer. Bis 2007 leitete sie eine Juniorgruppe über Alzheimer-Modelle, gefördert durch die DFG und LECMA am Inserm in Lille/Frankreich, gefolgt von der industriellen Erforschung und Entwicklung von ZNS-wirksamen Substanzen bei Boehringer Ingelheim. Im Fokus der Forschung standen auch immer aktive und passive Vakzinierungen. Seit 2010 ist sie Professorin für molekulare Pharmakologie und Biochemie an der Hochschule Biberach.

Chrystelle Mavoungou, Chemikerin, promovierte in der Abteilung Strukturbiologie am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Dabei spezialisierte sie sich auf Methoden zur Strukturbestimmung von Proteinen mittels 2D- und 3D-NMR-Spektroskopie und Liganden-Bindungsstudien durch Computersimulation. Bei der ratiopharm GmbH in Ulm arbeitete sie 7 Jahre als Regulatory Affairs Manager. Dort hatte sie umfassende Kenntnisse in Arzneimittelzulassung einschließlich der Arzneimittelherstellung im GMP-Umfeld, gewonnen. Nach Biberach wurde sie im 2010 als Professorin auf den Lehrstuhl Qualität in der pharmazeutischen Herstellung berufen.