

Allt fler läkemedel under utveckling baseras på biomolekyler med terapeutisk effekt, biologics. Det är jättestora molekyler som är svåra att karakterisera. Här är en ribosom som avläser mRNA där det cell-producerade proteinet är läkemedlet, och mRNA är den molekyl som ska injiceras in i kroppen.

Bättre kvalitetsanalyser med regulatorisk flexibilitet

[Av Boel Jönsson]

Det globala, regulatoriska systemet för kvalitetskontroll av läkemedel har byggts upp under många år. Idag är det ett mycket statiskt och oflexibelt system som faktiskt bromsar införande av moderna och effektiva analysmetoder.

I ett samarbete mellan Karlstads universitet och AstraZeneca som nyligen avrapporterades i en avhandling (Dennis Åsberg, *Fundamental and Regulatory Aspects of UHPLC in Pharmaceutical Analysis*) och en artikel, ställs problemet med brist på flexibilitet på sin spets med ett nytt koncept.

– Det handlar enkelt uttryckt om att införa regulatorisk flexibilitet som möjliggör modifiering av regulatoriskt godkända kvalitetsmetoder, säger Anders Karlsson. Han har under en längre tid varit chef för en enhet som sysslar med läkemedelsutveckling. De tar in en lovande, bioaktiv molekyl och förädlar den till färdig produkt.

– Varje gång vi hittills har ändrat en regulatoriskt godkänd analysmetod som används i den av myndigheterna godkända (och övervakade) kvalitetskontrollen har vi fått betala i avgift miljontals kronor till tillsynsmyndigheter världen över och det kan ta upp till två år att genomföra förändringen.

Skälet är att läkemedelsbolagen inte får avvika från det som beskrivs i detalj i de dokument som sänts in och godkänts av en tillsynsmyndighet, s.k. compliance.

Dennis Åsberg har i sitt doktorsarbete, som en fallstudie, överfört en QC-analysmetod från HPLC till U(ltra)HPLC. UHPLC är cirka fem gånger snabbare och mängden lösningsmedel som går åt är bara en tiondel av vad som behövs vid HPLC körningar.

Konceptet har implementeras i företaget (AZ) kvalitetskontroll. Det har varit möjligt tack vare en flexibel metodbeskrivning baserad på vetenskaplig förståelse istället för exakta parametervärden som läses fast i godkända myndighetsdokument.

Detta är enligt Anders Karlsson ett stort och viktigt steg framåt.

– För de som känner till den globala organisationen ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (www.ich.org) kan man säga att vi har lyckats implementera en liten del av kommande ICH-Q12 i produktionen av små molekyler.



Anders Karlsson.

När Anders Karlsson kom till Astra i mitten av 1990-talet fick han arbeta i ett

projekt som senare blev storsäljaren och Losec-uppföljaren, magsårsmedicinen Nexium. För kvalitetsmetoderna, som användes för att frisläppa kliniskt prövningsmaterial, användes en typ av kromatografi-kolonn som inte var speciellt pH-stabil och behövde bytas i princip en gång per månad.

Han blev väldigt glad när den första någorlunda pH-stabila kolonnen kom i mitten av 1990-talet. Den blev basen för en ny kvalitetsmetod för Nexium, även för kommersiell tillverkning. →

Samarbete om kvalitet

I organisationen International Conference on Harmonization (ICH) arbetar farmakopéerna i EU, USA och Japan för att enas kring regulatoriska frågor inom kvalitetsområdet. Det primära syftet är att ta fram regelverk för att testa kommersiella slutprodukter av läkemedel.

Det finns hittills 11 ICH-dokument implementerade som tar upp olika kvalitetsaspekter i läkemedelstillverkningen, t ex biprodukter, validering av QC-metoder, toxicitet etc. Nu är man framme vid ICH-Q12 som man hoppas kan skrivas under av parterna och implementeras under nästa år, 2018.

→ – För två och ett halvt år sedan kom tillverkaren av kolonnen till oss och sa att de skulle byta tillverkningsmetod för kolonnmaterial, vilket skulle halvera priset. Jag tänkte att det skulle gå bra ändå eftersom jag kunde analysmetoden utan och innan. Visserligen klarade inte de nya kolonnerna vårt test. Ett par av de aktuella substanserna separerades inte alls.

Men Anders Karlsson visste att genom att ändra pH i mobila fasen 0,5 enheter uppåt eller nedåt så kunde problemet lösas. Att gå vidare med den lilla pH-förändringen är vetenskapligt helt oantastligt och återskapar den goda kvalitet som ursprungskolonnen gav.

Men bristen på flexibilitet i det regulatoriska systemet (compliance) gör att det är omöjligt för AstraZeneca att genomföra en sådan förändring, på grund av formuleringarna i det ursprungliga dokumentet.

Det har nu AstraZeneca med hjälp av forskarna vid Karlstads universitet lyckats ändra på genom att ta fram en robust och säker metod för att ersätta HPLC med den många gånger effektivare UHPLC. Inom forskningen togs ett strategiskt beslut som innebar att AZ gick från HPLC till UHPLC för cirka tio år sedan.

– För en av våra produkter har vi redan lyckats förverkliga det här flexibla konceptet. Det betyder att vi slipper skicka in nya papper, variations, till alla läkemedelsmyndigheter och vi slipper en stor kostnad och tidsfördröjning för att invänta godkännanden.

Hittills har det handlat om småmolekyler som ännu utgör majoriteten (ca 80-90 procent) av läkemedlen på marknaden. Men allt fler nya läkemedel baseras på biomolekyler med terapeutisk effekt, biologics. Det är t ex proteinmolekyler som i princip är kopior eller optimerade versioner av

kroppsegna proteiner och som kan vara så stora som 150 000 g/mol, eller ännu större mRNA molekyler. De innehåller inte fem eller tio föroreningar, som de småmolekylära läkemedlen, utan 50 eller 100.

– Det är mycket mer komplicerat när det gäller större molekyler.



Torgny Fornstedt.

Torgny Fornstedt, professor i analytisk kemi, Karlstads universitet, tycker att de forskningsfinansierande myndigheterna har glömt det regulatoriska i sina satsningar på läkemedelsrelaterad forskning.

– Därför gör vi nu en ansökan till KK-stiftelsen tillsammans med två andra lärosäten och flera företag, alla med kompletterande expertiser.

För de någorlunda små molekylerna – t exesomeprazol, aspirin och olika blodtrycks-sänkande medel – började man redan på 1970-talet karakterisera dem med kromatografiska metoder; vilka föroreningar finns och hur bryts de ned.

– Nu, nästan 50 år senare, är vi framme vid en flexibel metod för kvalitetskontroll. Samma resa kan vi göra för de större molekylerna, säger Anders Karlsson.

Det kommer inte att ta lika lång tid, men säkert fem till tio år, tror han.

– Konceptet för ansökan till KK-stiftelsen är att först hitta verktyg för att karaktärisera biomolekyler. När verktygen är på plats så kommer man att kunna generera data på labb. Dessa data kan sedan användas för

att ta fram beräkningsmodeller som gör prediktioner av analysmetoders kvalitet möjlig. Först då har man allt som behövs för att mekanistiskt förstå hur man separerar biprodukter från huvudingredien- sen och kan ta fram en riktigt bra kvalitetskontrollmetod.

Hur kvalitetskontrollerar man biologiska läkemedel idag? Utan vetenskap?

– Inte helt, men myndigheten har gjort en eftergift till industrin eftersom man förstår att det inte går att karakterisera dessa läkemedel med samma noggrannhet som för små molekyler.

Istället baseras kvalitetskontrollen på resultat från toxikologiska studier. Materialet testas på djurmodeller (mus, råtta, kanin). Mår dessa testade djur bra kan man gå vidare med humana studier.

De nya biologiska läkemedlen är ofta enda alternativet vid väldigt svåra sjukdomar.

– Alla förstår att nyttan är enorm med de här "Star Trek-medicinerna" och då får vi initialt göra så bra vi kan. Om vårt projekt blir lyckat kan vi visa även myndigheterna hur man karakteriserar och kvalitetskontrollerar batcher av de större molekylerna.

Torgny Fornstedt betonar att det är mycket stor skillnad i krav på precision och noggrannhet när man arbetar med små molekyler jämfört med stora.

– Vi behöver få in analytiska kemister och vårt arbetssätt i världen av biologiska läkemedel, för att kunna utveckla robusta och säkra metoder för karakterisering och kvalitetskontroll.

Kvalitetskontroll av biologiska läkemedel

BIO-QC: Quality Control and Purification for New Biological Drugs är titeln på den ansökan som nu ligger inne hos KK-stiftelsen.

Akademiska partner är Karlstads universitet (separationsteori), Örebro universitet (teknisk databeräkning) och Linnéuniversitetet (skräddarsydda separationsmedia för ytor).

Industripartner är Pharmaceutical Development at AstraZeneca R&D Göteborg (PDAZ), Medical Chemistry at AstraZeneca R&D, Göteborg, Akzo Nobel Pulp and Performance Chemicals AB (AN), Attana AB, Ridgeview Instruments AB (Ridgeview).

Ansökan gäller nio miljoner kronor och företagen väntas bidra med lika mycket.



Kvalitetskontroll (QC) är en stor och viktig del i färdigställandet av ett läkemedel, omgärdat av myndighetsregler för att man ska undvika misstag.

– Väldigt mycket arbete har gjorts på antikroppar, som utgör en stor del av de biologiska läkemedel som finns idag. Men nu kommer helt nya typer av *biologics*, t ex nukleotider, där det inte finns alls mycket gjort och till vilka det är svårt att överföra erfarenheter från antikroppar. Även med antikroppar finns behovet att följa den komplicerade kinetiken i interaktionen med nästa generations biosensorer och beräkningsmetoder.

Anders Karlsson målar upp en tidsaxel över utvecklingen av ett biologiskt läkemedel.

– Först måste vi kunna karakterisera de nya läkemedlen t ex mRNA molekyler. Vad finns det för föroreningar i det? Hur ser det ut? Hur kan man separera biprodukterna från varandra och från huvudtoppen? Kan man samla en fraktion av huvudtoppen och injicera i ett annat kromatografiskt system för att sortera ut de 15 poten-

Farmakopé: officiell samling av föreskrifter och metoder som rör utformning, tillverkning och kvalitet av läkemedel. Den europeiska är lagligt bindande.

tiella föroreningar den faktiskt består av (vid sidan av huvudtoppen)?

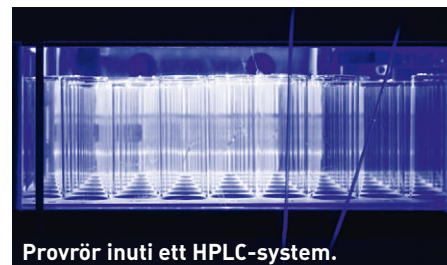
– Vi behöver hitta kromatografiska eller andra verktyg för att uppnå detta. När vi har dem kan vi börja utveckla matematiska modeller för att prediktera separationen. I slutändan handlar det om att ha en robust QC-metod som kan kontrollera batch efter batch för att säkerställa kvalitén på det som når patienten.

– Om Sverige inte satsar på att utveckla verktygen för läkemedelsutveckling och produktion, som är nödvändiga, kommer vi att hamna i bakvattnet, hur mycket vi än satsar på FoU, säger Torgny Fornstedt.

I bakvattnet befinner sig också de stora kolonntillverkarna, menar Anders Karlsson.

– Men jag skulle inte säga att det är deras fel. Den här utvecklingen har gått väldigt fort. Företagen ska inte ta fram ny hård- eller IT-mjukvara utan det handlar om att utveckla nya och effektiva stationärfaser för kromatografikolonner som gör att de kromatografiska systemen fungerar bättre för att separera stora molekyler från varandra.

Anders Karlsson tror att instrumentföretag snart kommer att vara på banan och se de kommersiella möjligheterna i att




Provrör inuti ett HPLC-system.

skräddarsy stationärfaser för separation av biomolekyler.

– Idag finns säkert tusen olika kolonnmaterial som kan separera småmolekyler, men där skillnaden mellan fabrikaten är väldigt liten. Men inget av dem kan separera de här nya större molekylerna på ett tillfredsställande sätt.

Anders Karlsson är också svensk representant i Europeiska farmakopén, kromatografiska arbetsgruppen, på uppdrag av Läkemedelsverket, några dagar varje år.

– Mitt mål är att vår arbetsgrupp under kommande år ska ta fram processer där de HPLC-kontrollmetoder (monografimetoderna) som togs fram på 70- och början av 80-talen kan ersättas av många gånger effektivare och resurssnålare UHPLC-metoder. 

Annonsera i
Kemivärlden
Biotech
med
Kemisk Tidskrift

Ring
Ndumbe Bah Öhman
08-670 41 86



SCAN
QR CODE TO
DOWNLOAD
OUR LEAFLET
AS A PDF

**A SWEDISH
API SUPPLIER
SINCE 1944**

CHEMOSWED
ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

CHEMOSWED.COM

CHEMOSWED
ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS
"when good enough isn't"