

BIOLOGICS

คำนิยาม “ยาชีววัตถุ”



ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงฉบับที่ 2 (พ.ศ.2561)

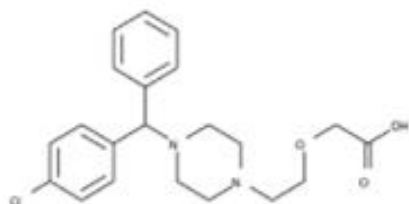
“ยาชีววัตถุ”

หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช [extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (allergens)] เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma techniques) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma) หรือกระบวนการอื่นที่รัฐมนตรีกำหนดเพิ่มเติมโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา¹

ความแตกต่างของยาชีววัตถุกับยาเคมี

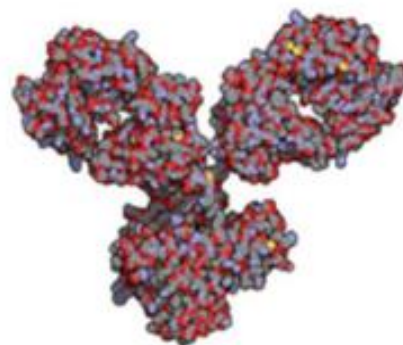


Chemicals	BE study	Biologics	Comparability
Produced by chemical synthesis		Produced by living cell cultures	
Low molecular weight		High molecular weight	
Well-defined structure		Complex, heterogenous structure	
Mostly process-independent		Strongly process-dependent	
Completely characterized		Impossible to fully characterize the molecular composition and heterogeneity	
Relatively stable		Unstable, sensitive to external conditions	
Mostly non-immunogenic		Immunogenic	



Chemical drugs/Generics

- Low Molecular weight
- Simple structure
- Chemically produced
- Standardized manufacturing process
- Possible to obtain exactly the same molecule
- Stable
- Non immunogenic
- Bioequivalence

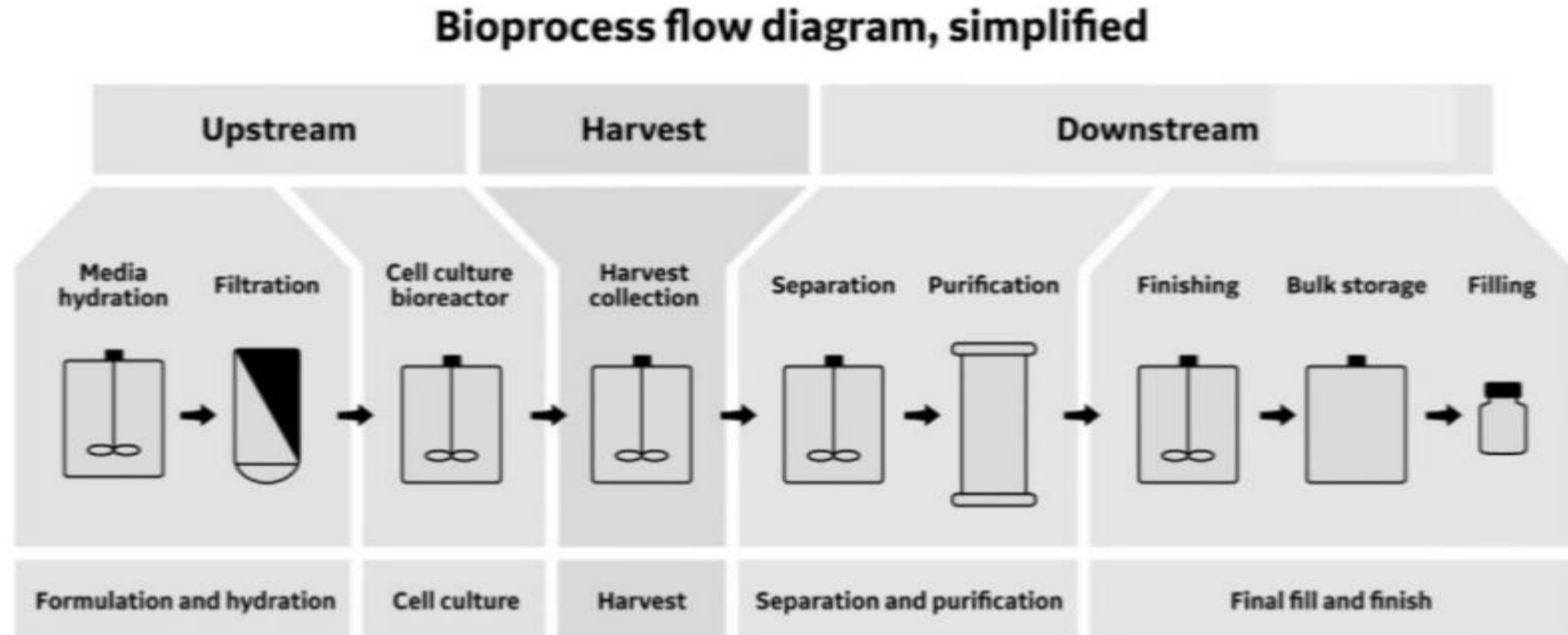


Biologics/Biosimilars

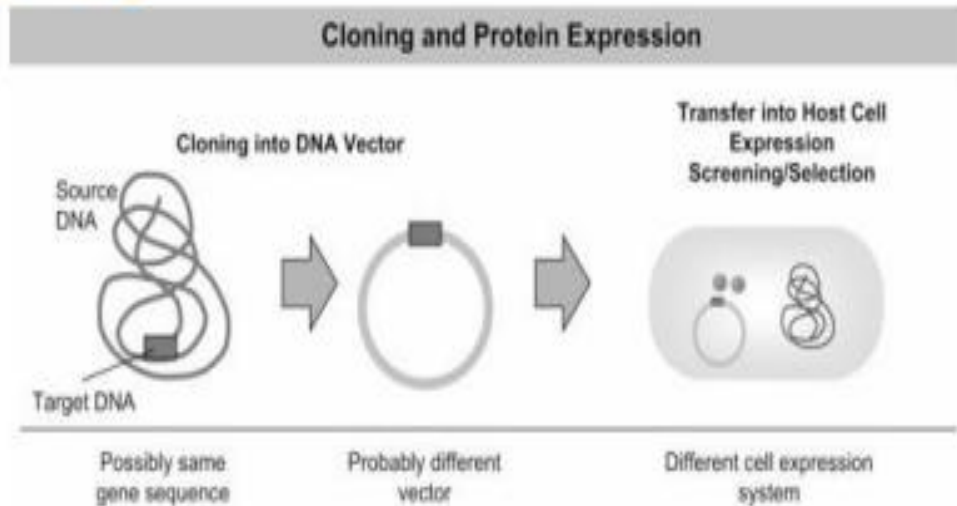
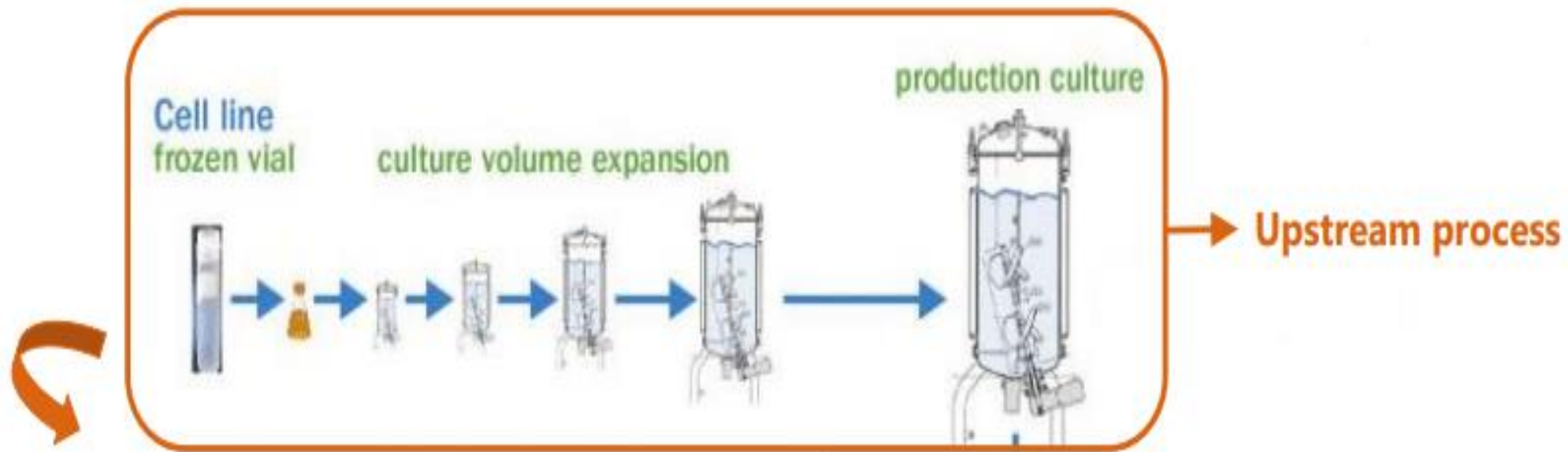
- High molecular weight
- Complex structure
- Produced by living cells
- Specialized manufacturing process
- Possible variability among different batches (as for biologics)
- Sensitive to storage and handling
- Immunogenic
- Complex comparability exercise

FIG 1. The molecular structure of a chemical drug (cetirizine) and a biologic (infliximab) as examples to highlight the differences between generics and biosimilars in replicating reference medicines.

Manufacturing of biological products

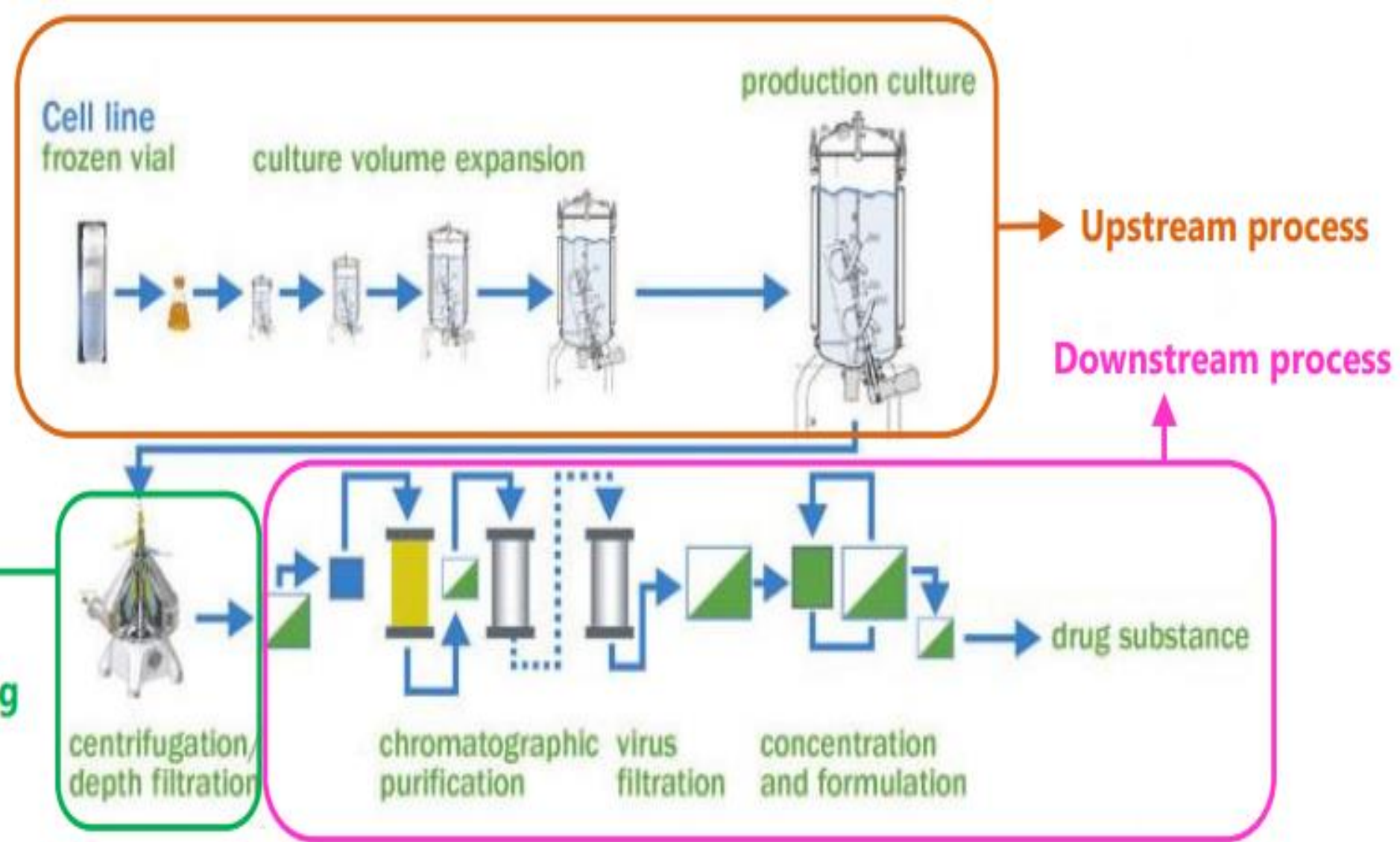


รูปที่ ๑ กระบวนการผลิตยาชีววัตถุโดยสังเขป

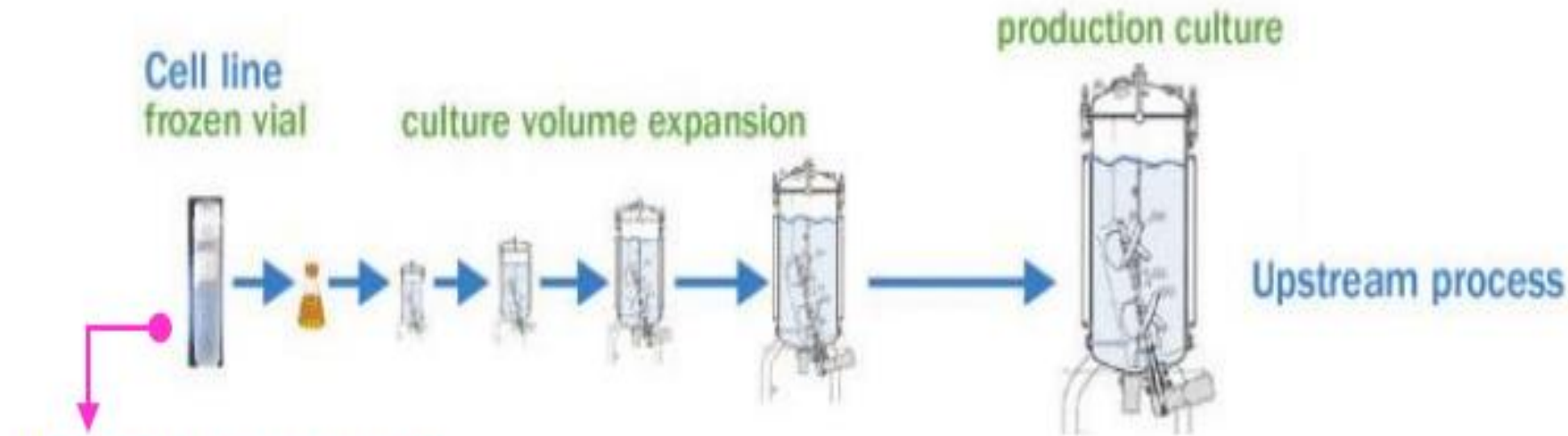


Mellstedt H., The challenge of biosimilars (2008)

Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)



Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)



Host cell line selection:

- Choosing the host cell and getting the gene of interest into cells
- Bacteria, yeast, insect cells, mammalian cells, plant cells

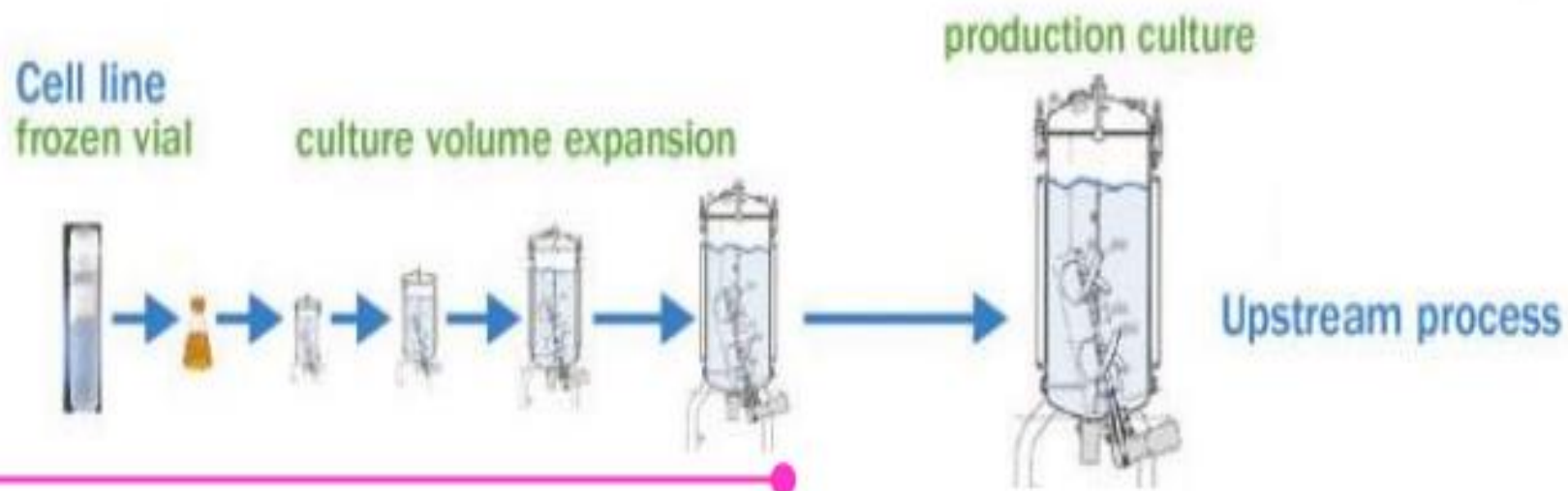
Process-related impurities:

- Host cell DNA, vector DNA
- Host cell protein

Example:

Limit of the residual host cell protein content

Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)



Cell culture:

- Production of the target protein under target growth conditions e.g. pH, temperature, media
- Supplement e.g. fetal bovine serum (FBS), Antibiotics e.g. tetracycline
- Slightly altering the cell culture conditions can have a significant impact on several CQAs, including glycosylation and impurity profiles

Process-related impurities:

- Cell culture media
- Solvent and buffer component

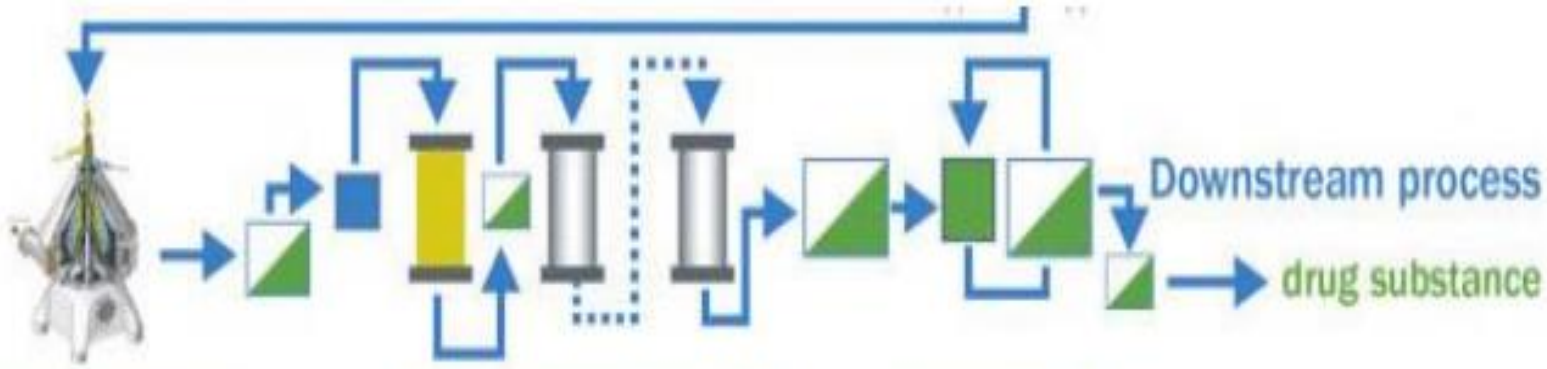
Product-related impurities:

- Degradation product

Example:

- Bovine serum albumin, Bovine IgG
- Tetracycline

Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)



centrifugation/
depth filtration

chromatographic
purification

virus
filtration

concentration
and formulation

Downstream process

drug substance

Harvesting:

- Procedure by which the cells, inclusion bodies or crude supernatants containing the unpurified active ingredient are recovered
- The derived protein may be released or remain inside the cells
- The cell may be lysed or inactivated using chemicals e.g. formaldehyde

Purification:

- Removal of host cell and impurities
- Centrifugation, filtration and chromatography (affinity, size exclusion, ion exchange)

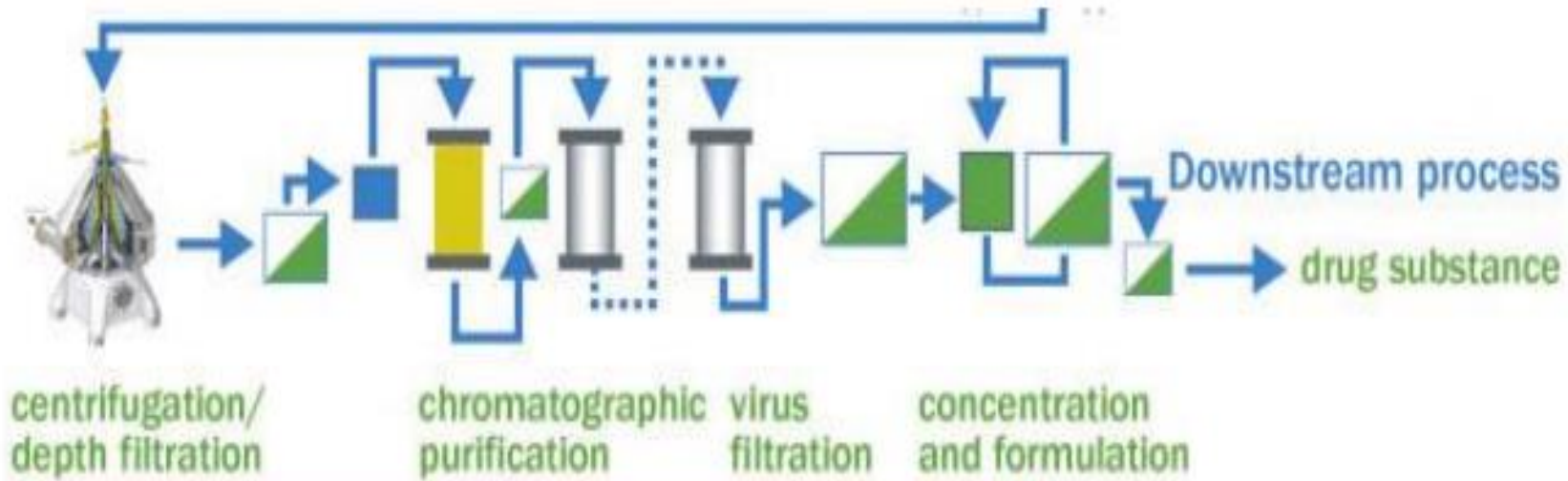
Example:

Residual protein A

(Protein A is used in affinity chromatography column for purification of monoclonal antibody)

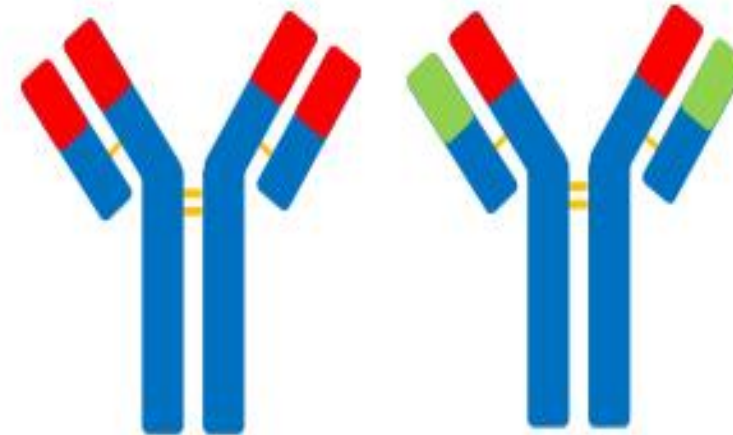
Process-related impurities

Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)

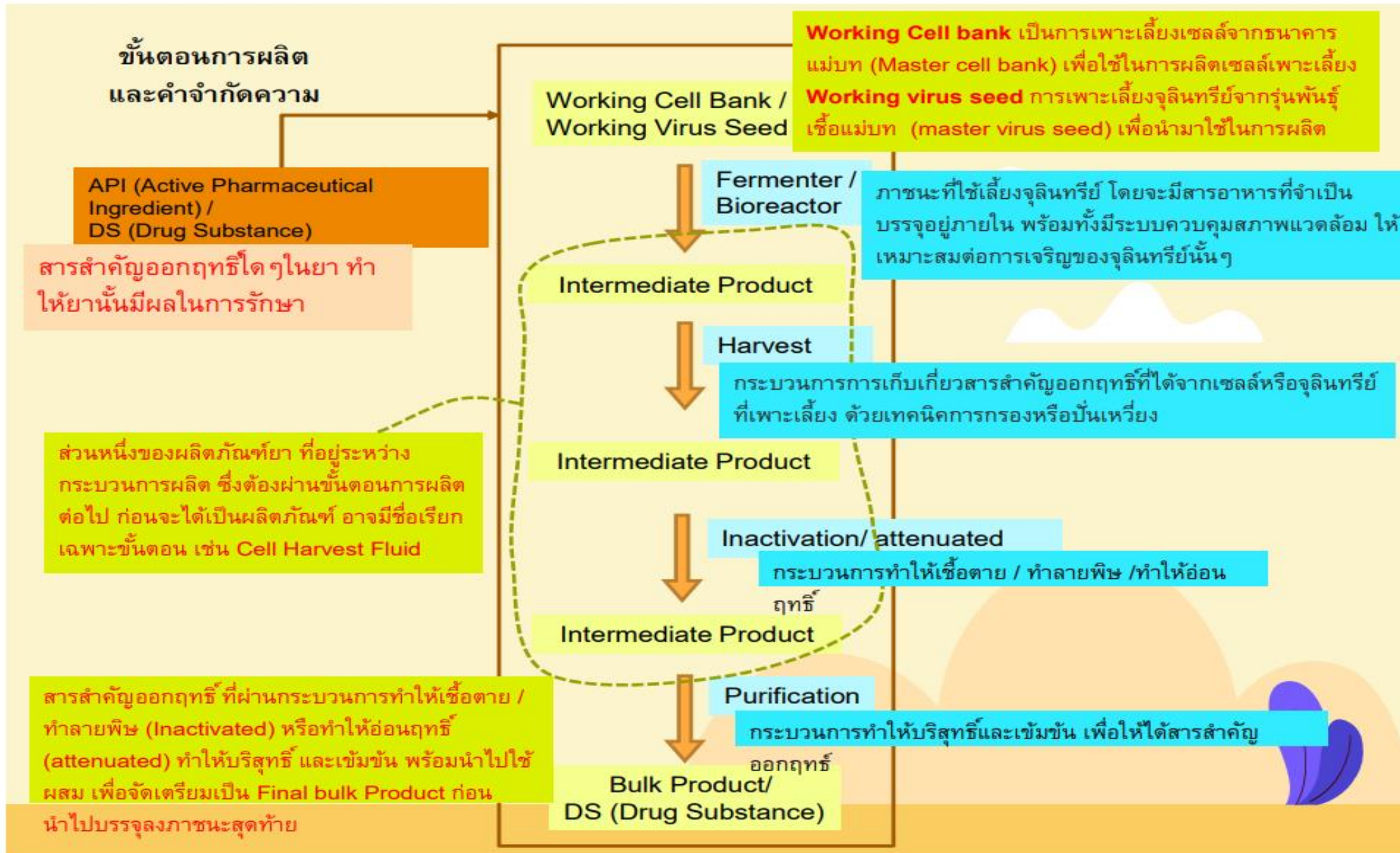


Achieving a stable formulation:

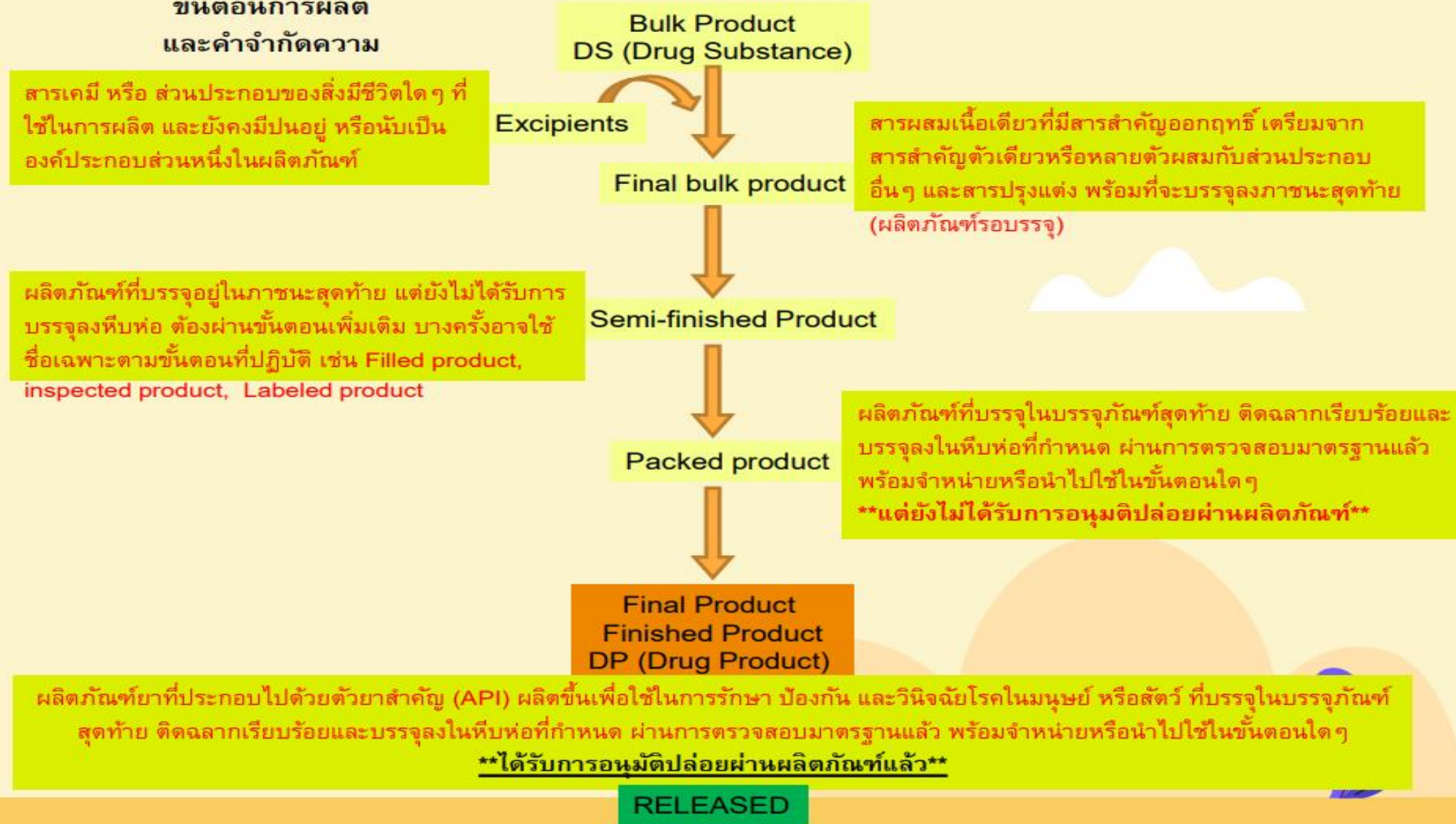
- Final concentration and placing the protein in target buffer and container for long-term storage and shipment
- Desired product and molecular variants



Arnold G. Vulto, et al., The process defines the product: what really matter in biosimilar design and production? (2017)



ขั้นตอนการผลิต และคำจำกัดความ

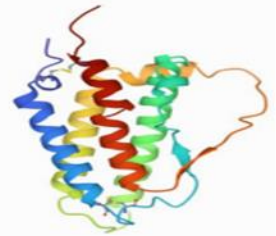


Quality control of biological product

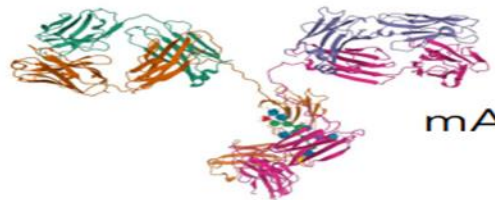
Physicochemical/Biological Attributes of Therapeutic Proteins



Insulin



Epoetin alfa



mAb

Structure:

Primary structure
Secondary structure
Tertiary/Quaternary structure
Structural heterogeneity

Physicochemical properties:

Size/MW
Isoform, Glycoforms
Product specific quality attribute
Protein concentration

Purity/impurities, product variants:

Purity, variant forms
Process-related impurities, Product-related impurities

Biological activity:

Receptor-binding
Biological activities

Immunochemical properties:

Binding to purify antigen
Determine binding affinity, avidity, and immunoreactivity

Other characteristics:

Excipient conc., pH, Osmolality, Endotoxin, Bioburden, Sterility

17

Orthogonal Analytical Methods

Methods	Primary structure	Secondary/ Tertiary structure	Quaternary structure	MW	Charge	Purity/ impurities	Biological activity
MS	✓			✓	✓	✓	
CD		✓	✓				
NMR		✓		✓			
SEC-HPLC				✓		✓	
IEX-HPLC					✓	✓	
RP-HPLC	✓					✓	
CE-SDS						✓	
SDS-PAGE				✓		✓	
IEF					✓	✓	
Receptor-binding		✓	✓				✓
Bioassay		✓	✓				✓

New analytical technology and modifications to existing technology are **continually being developed** and **should be utilized when appropriate**.

20

Biological specification



Drug substance	Drug product	Analytical method
Appearance and description	Appearance and description	
Identification	Identity	Peptide mapping, N'-terminal amino acid sequencing Peptide mapping with MS and MS/MS Mass spectrometry (MS)
Potency (Bioassay)	Potency (bioassay)	Bioassay ELISA, Surface Plasmon Resonance
Quantity	Quantity	UV spectrophotometry (UV Abs at 280 nm) Liquid-phase chromatography

Biological specification

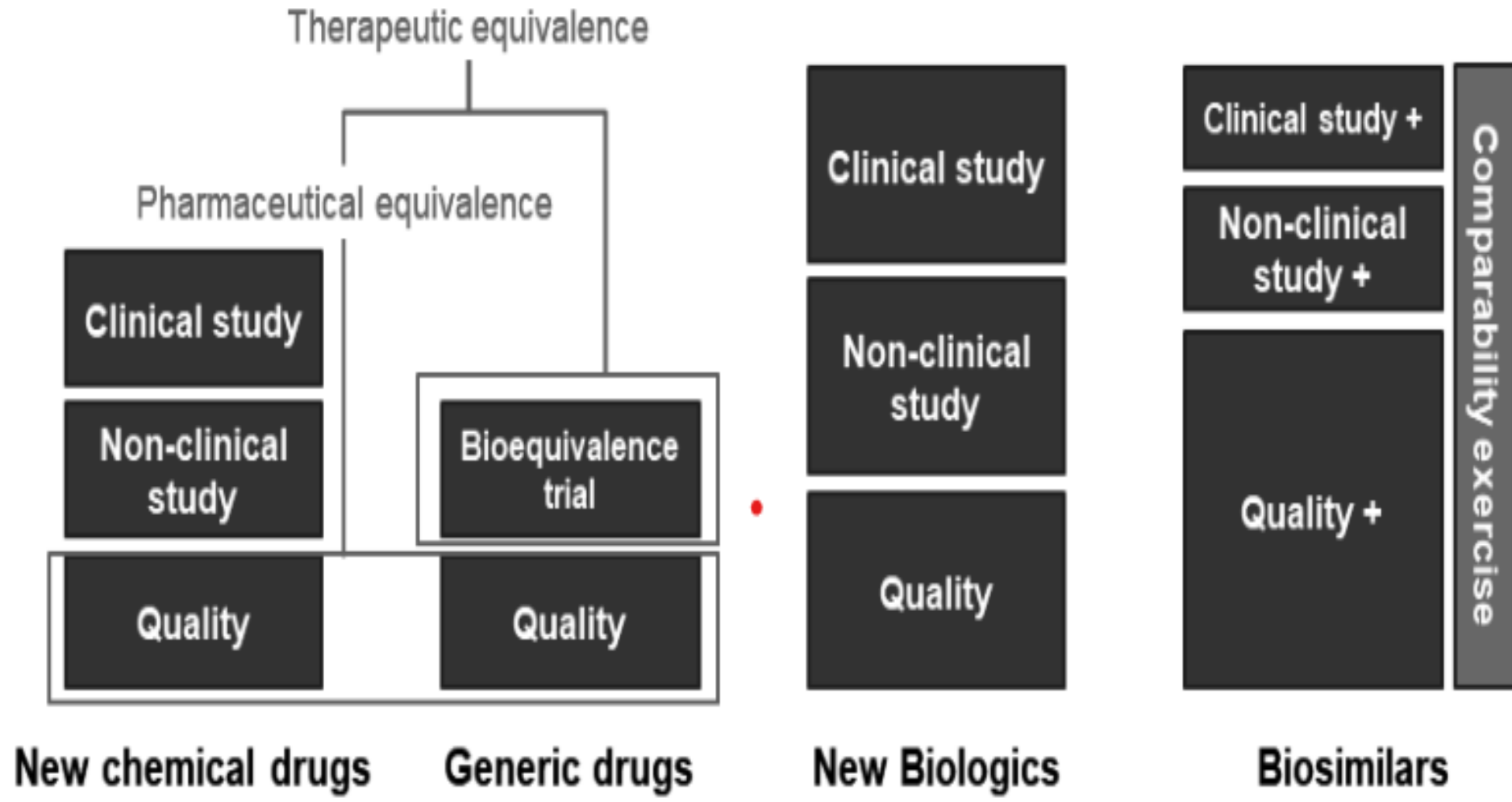
Drug substance	Drug product	Analytical method
Purity (Combination of tests)	Purity (Combination of tests)	
Impurities	Impurities	Size-exclusion chromatography (SEC-HPLC) Ion-exchange chromatography (IEC or IEX-HPLC) Capillary electrophoresis on sodium dodecyl sulfate (CE-SDS)
pH, Endotoxin, Bioburden, etc...	pH, endotoxin, sterility, particulate matter, osmolarity, uniformity of dosage units, etc	ELISA, SDS-PAGE, qPCR

Comparability study (Biosimilar)

ยาชีววัตถุที่เลียนแบบขึ้นมาต้องพิสูจน์ได้ว่า ผลิตภัณฑ์มีความคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง (Biosimilarity) ทั้ง 3 ด้านหลัก ได้แก่ คุณภาพ (Quality) ด้านความปลอดภัย (Safety) หรือการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และด้านประสิทธิผล (Efficacy) หรือการศึกษาทางคลินิก

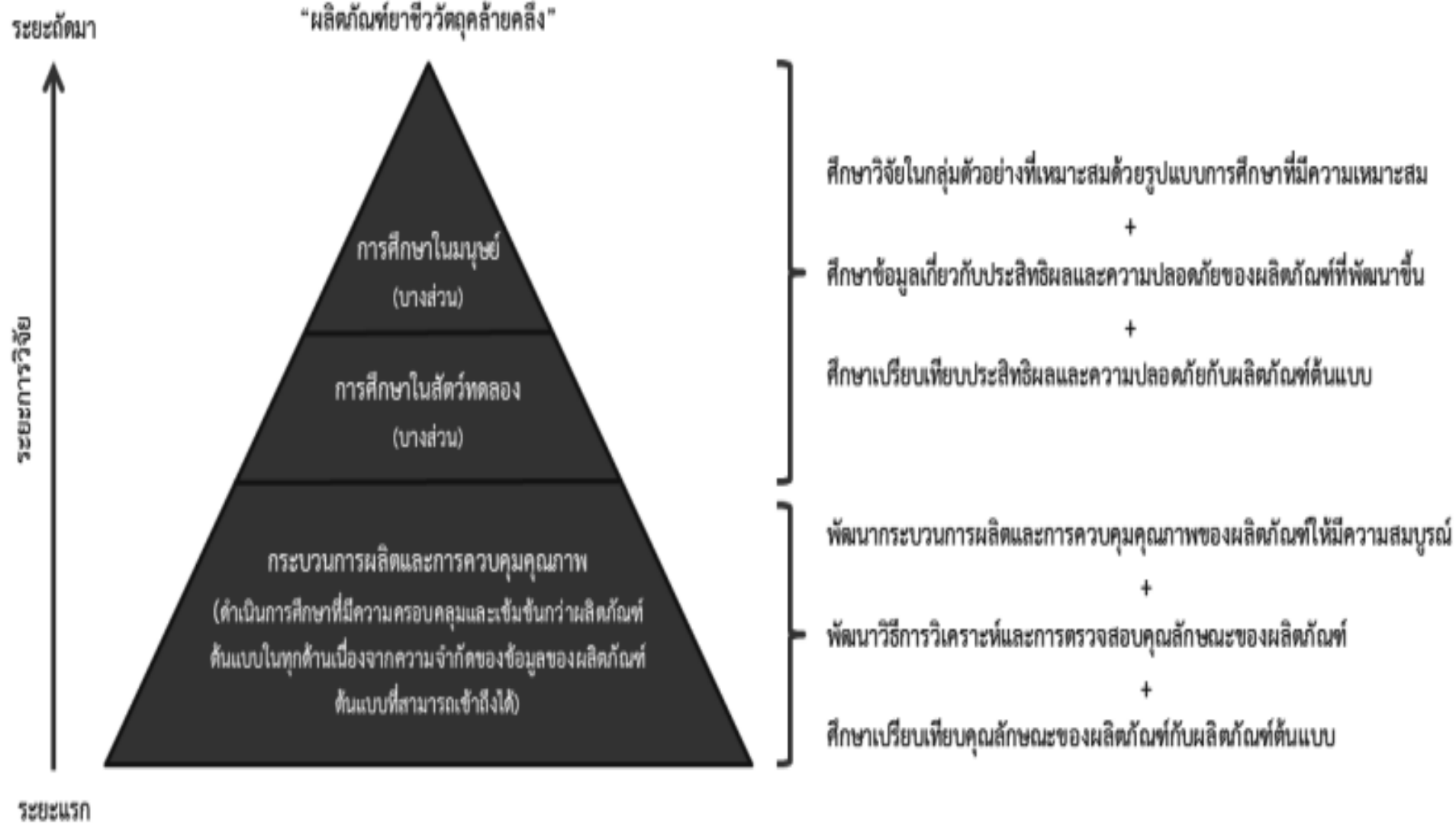
"ยาชีววัตถุคล้ายคลึง" (biosimilars)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

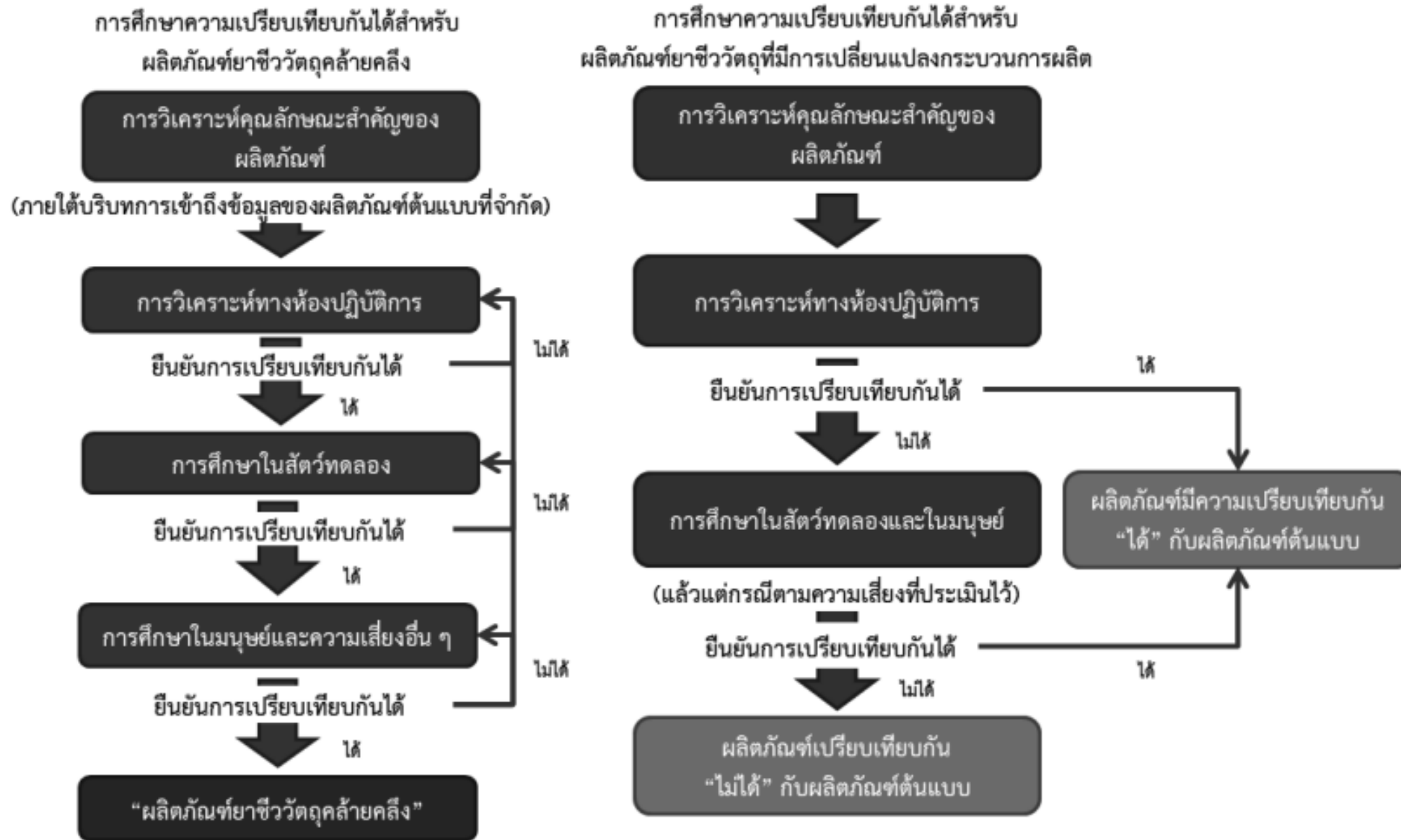


ภาพที่ 2 ความแตกต่างทางหลักการระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ลักษณะการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นลำดับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง



ภาพที่ 3 แนวทางการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีลักษณะเป็นการวิจัยและพัฒนาที่เป็นลำดับ⁽⁵⁾



ภาพที่ 1 ความแตกต่างระหว่างการศึกษาความเปรียบเทียบกันได้ระหว่างกรณีของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง
และกรณีของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

5.2.1 Purpose of independent testing

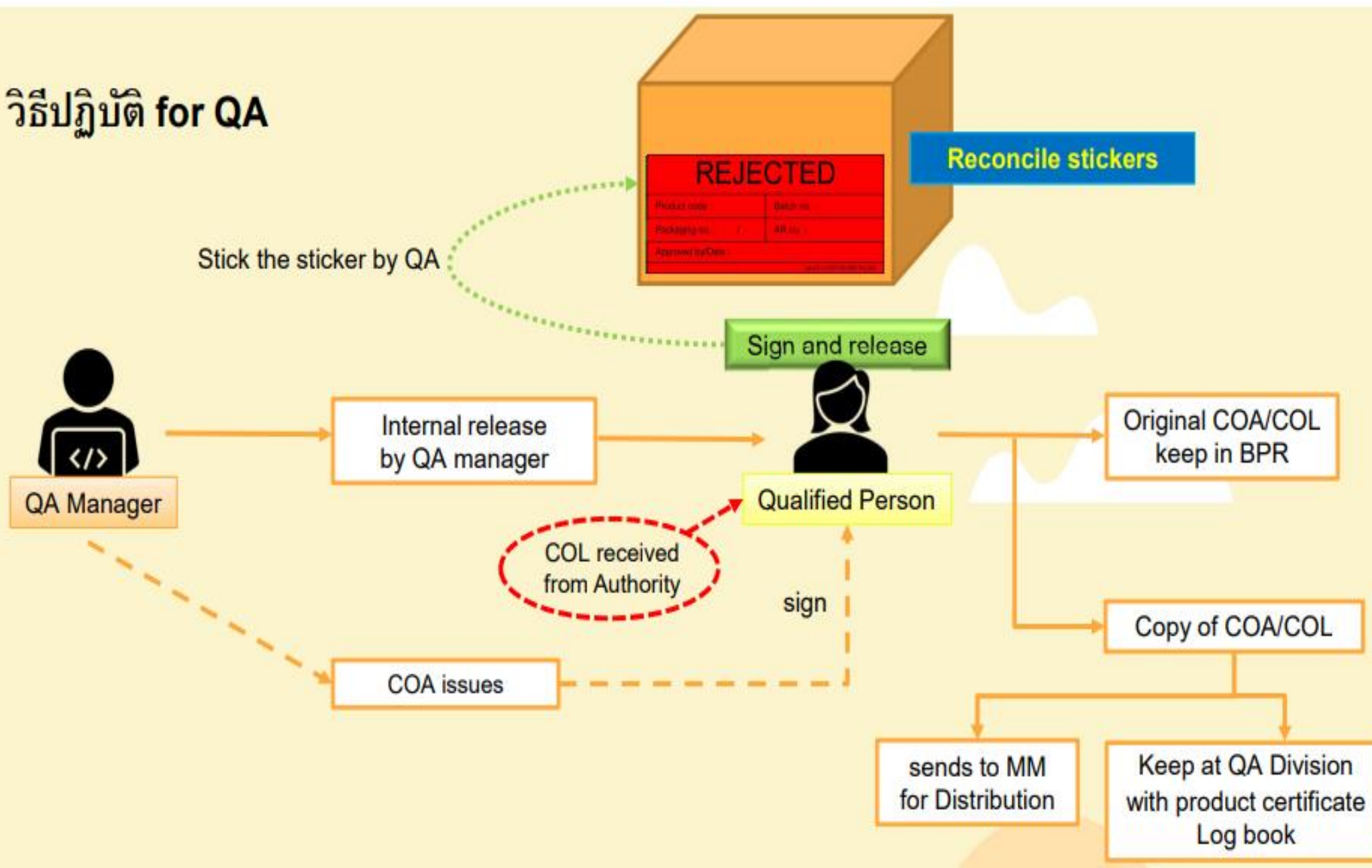
A lot release testing programme allows NCLs to verify the test results of manufacturers. When testing is performed in a systematic way by a qualified NCL, it can help to monitor the continuing suitability of the methods and reference materials and allow detection of possible drifts in these parameters that are unaccounted for. This can serve as feedback to the marketing authorization, in case a need is identified to revise the specification in the marketing authorization dossier, and the expertise can be used to aid GMP inspectors in a coordinated approach. Testing by NCLs also maintains independent expertise in the test methods. This is important for the overall competence of an NCL in effectively monitoring the product.

For manufacturer	For BPI
1. Samples for internal QC tests	1. Samples for BPI tests (in parallel)
2. Lead time for QC test (1-2 months)	2. Lead time for lot release testing 60 working days
3. Summary protocol preparation	3. Document for review e.g., summary protocol, specific test raw data and results
4. Some specific test results (raw data) as requisition from BPI e.g., potency test, sterility test	4. Lead time for documentation review: 10 working days
5. Lot release fee (5,000 Baht per lot)	5. Lot release certificate
6. Internal release to market by QP (after obtaining lot release certificate from BPI)	
7. COA issuance	

ตรวจผลิตภัณฑ์ทาง
ห้องปฏิบัติการ เพื่อ
รับรองคุณภาพการผลิต
ของวัคซีน

วิเคราะห์แนวโน้มด้านคุณภาพ (Trend analysis) to define consistency limits
ทบทวนเอกสารการผลิตและควบคุมคุณภาพจาก Summary product protocol
ให้การรับรองการผลิต ออก Lot release certificate

วิธีปฏิบัติ for QA



ส่วนประกอบของวัคซีน

1 Antigen

2. Adjuvants

3. Preservatives

Adjuvanted Vaccine	Type of adjuvant
Hepatitis A	Aluminium salt
Hepatitis B	Aluminium salt
Diphtheria, Tetanus, acellular pertussis combinations (DTaP or Tdap)	Aluminum salt
Haemophilus influenzae type b (Hib)	Aluminum salt
Human Papillomavirus (HPV)	Aluminum salt or ASO4 (Aluminum salt and monophospholipid A)
Pneumococcal conjugate	Aluminum salt
Japanese encephalitis	Aluminum salt
H1N1 influenza	MF59 (oil in water emulsion)

ส่วนประกอบของวัคซีน

1 Antigen

2. Adjuvants

3. Preservatives

Preservative	Vaccines
Phenol	Typhoid, pneumococcal polysaccharide
Benzethonium chloride	Anthrax
2-phenoxyethanol	Inactivated polio
thimerosal	Multi-dose influenza

- ▶ **Stabilizers/ bulking agents** inhibit chemical reactions and prevent components separating or sticking to vials during transport and storage.
- ▶ Increase the product collapse temperature and/or to improve product elegance.

Some excipients are added to a vaccine for a specific purpose. These include:

- **Preservatives**, to prevent contamination. For example, thimerosal.
- **Adjuvants**, to help stimulate a stronger immune response. For example, aluminum salts.
- **Stabilizers**, to keep the vaccine potent during transportation and storage. For example, sugars or gelatin.

Categories and examples of some commonly used pharmaceutical excipients in biologic and vaccine formulations

Excipient Category	Examples
Buffers	Acetate, Succinate, Citrate, Histidine, Phosphate, Tris
Amino acids	Arginine, Aspartic acid, Glutamic acid, Lysine, Proline, Glycine, Histidine, Methionine
Stabilizers/Bulking Agents	Lactose, Trehalose, Dextrose, Sucrose, Sorbitol, Glycerol, Albumin, Gelatin, Mannitol and Dextran
Surfactants	Tween 20, Tween 80, Pluronic F68
Antimicrobial/Preservatives	Benzyl alcohol, m-cresol, phenol, 2-phenoxyethanol
Metal ions/Chelators	Ca ²⁺ , Zn ²⁺ , EDTA
Cyclodextrin based	Hydroxypropyl β -cyclodextrin
Others	Polyanions, Salts