

Rozwój nowoczesnych procesów wytwarzania – bodziec do inwestycji w produkcję farmaceutyczną



Waldemar Józwik
Szef Działu Formulacji
Departament R&D

9-10 październik 2013

1. Charakterystyka nowoczesnego procesu wytwarzania
2. Własność intelektualna
3. Krytyczne atrybuty jakości (Critical Quality Attributes)
4. Prognoza rynku produktów generycznych
5. W przyjaźni z naturą (Environmental Sustainability)
6. Złożoność procesu wytwarzania
7. Elastyczność
8. Powtarzalność
9. Koszt
10. Podsumowanie

Nowoczesny proces wytwarzania

- ✓ Nie narusza praw własności intelektualnej
- ✓ Pozwala na realizację wymagań Krytycznych Atrybutów Jakości
- ✓ Jest przyjazny środowisku
- ✓ Nie jest szczególnie skomplikowany
- ✓ Jest elastyczny ze względu na wielkość serii
- ✓ Jest powtarzalny
- ✓ Jest tani



Zakres ochrony patentowej

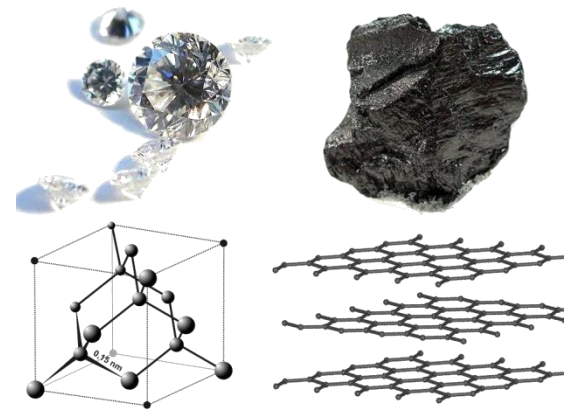
- ✓ Rozkład wielkości cząstek
- ✓ Obecność formy polimorficznej
- ✓ Zawartość substancji leczniczej w produkcie
- ✓ Proces wytwarzania
- ✓ Specyficzne substancje pomocnicze



Wpływ procesu wytwarzania na Krytyczne Atrybuty Jakości

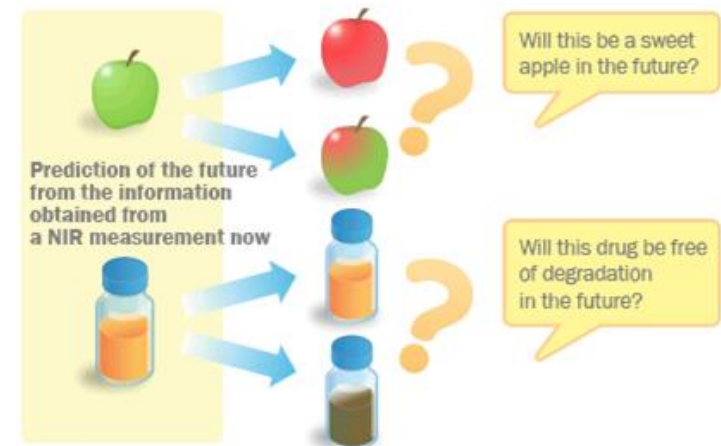
Brak stabilność fizycznej (konwersja polimorficzna)

- W wyniku rekrystalizacji z rozpuszczalnika wodnego lub organicznego
- Pod wpływem długotrwałe podwyższonej temperatury
- Jako skutek stresu mechanicznego



Brak stabilność chemicznej (degradacja chemiczna)

- W wyniku hydrolizy w środowisku wodnym
- Na skutek interakcji występujących w środowisku wodnym pod wpływem podwyższonej temperatury



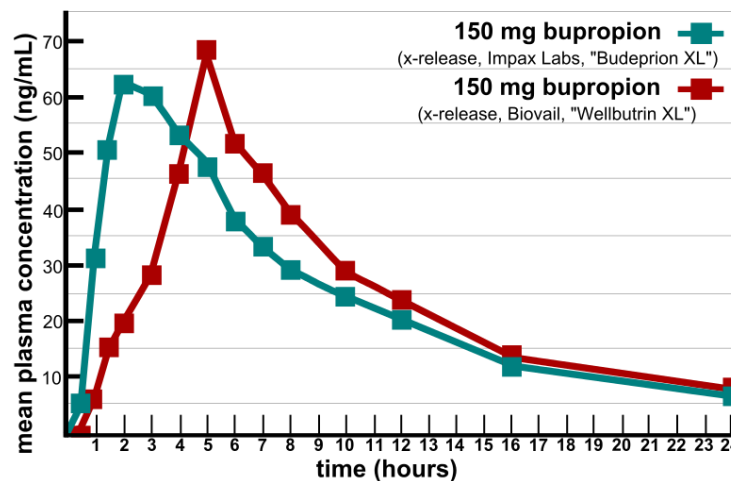
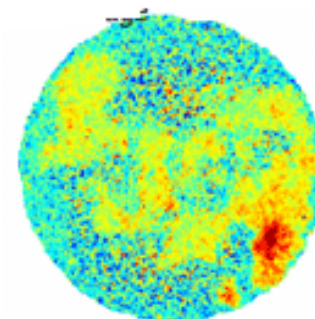
Wpływ procesu wytwarzania na Krytyczne Atrybuty Jakości

Brak deklarowanej zawartości i jednolitości zawartości substancji leczniczej

- Z powodu niewłaściwej konfiguracji urządzenia (systemy podawania i mieszania)
- Z powodu niewłaściwego (niereprezentatywnego) próbkowania

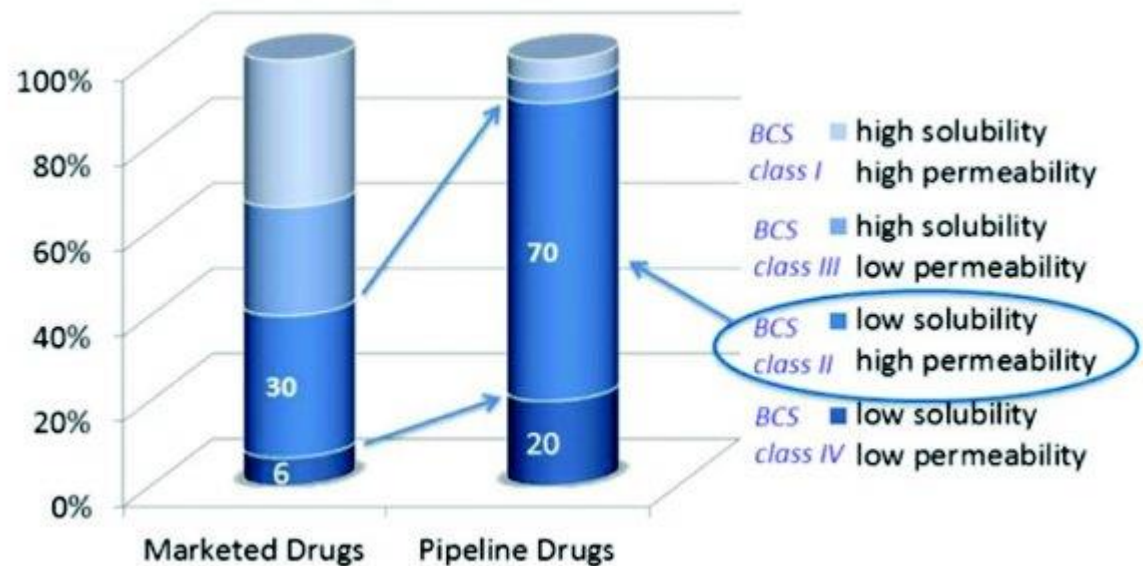
Brak dostępności farmaceutycznej

- Z powodu niewłaściwej rozpuszczalność kinetycznej substancji leczniczej
- W wyniku zmiany rozmiaru cząstek na skutek rekrytalizacji
- Jako efekt rekrytalizacji lub transformacji polimorficznej do formy o innej rozpuszczalności



90% NCE to substancje z II i IV klasy BCS

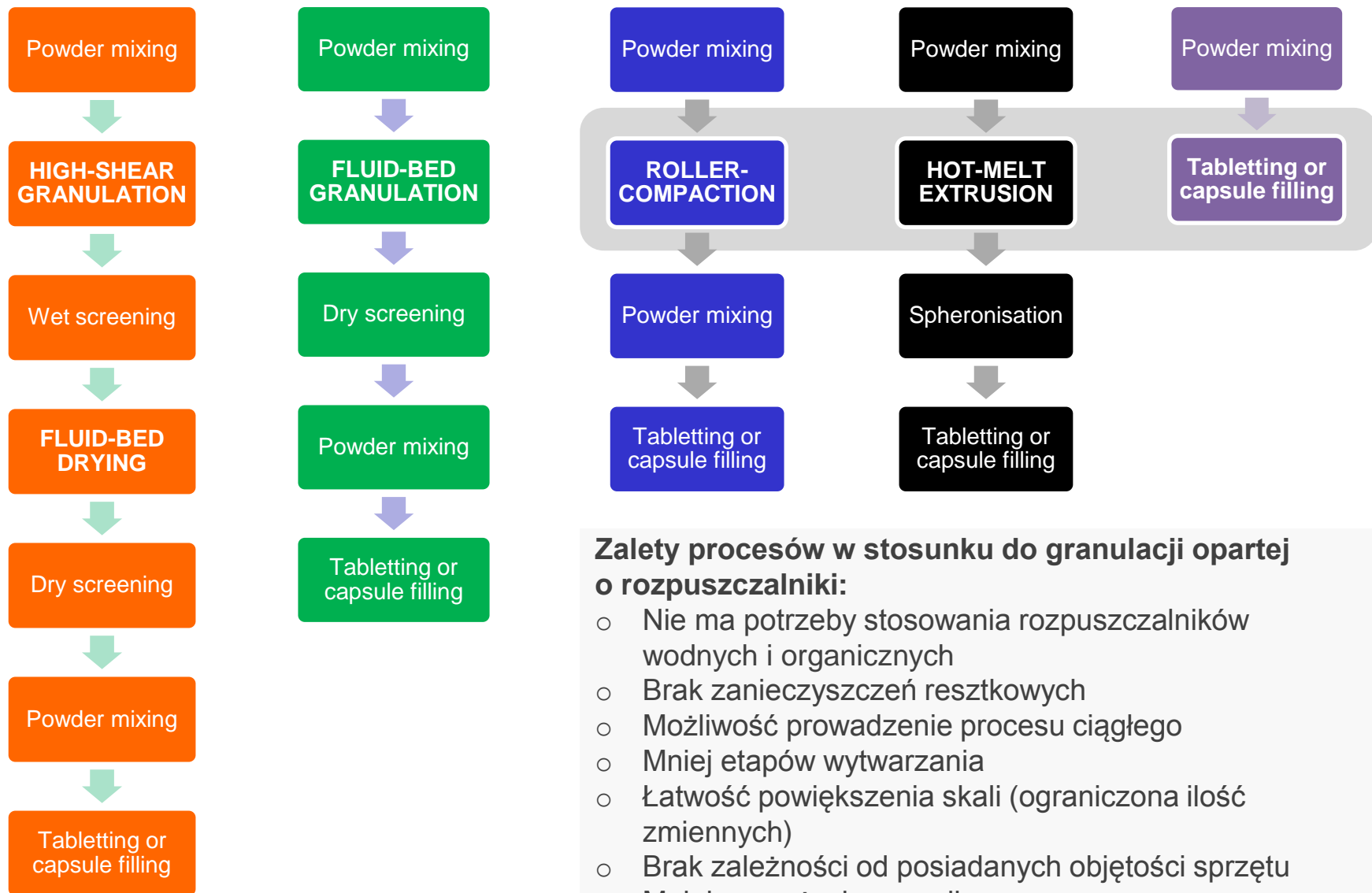
W przypadku słabej rozpuszczalności substancji leczniczej (tym samym słabą lub obarczona dużą zmiennością biodostępnością), procesy wytwarzania muszą pozwalać na solubilizację substancji leczniczej.



Minimalizacja wpływu procesu wytwarzania na środowisko

- Projektowanie procesów wytwarzania o mniejszym zapotrzebowaniu na energię cieplną i elektryczną
- Ograniczenie emisji odpadów chemicznych i opakowań
- Eliminacja z procesów wytwarzania rozpuszczalników organicznych
- Ograniczenie powstawania i emisji pyłów

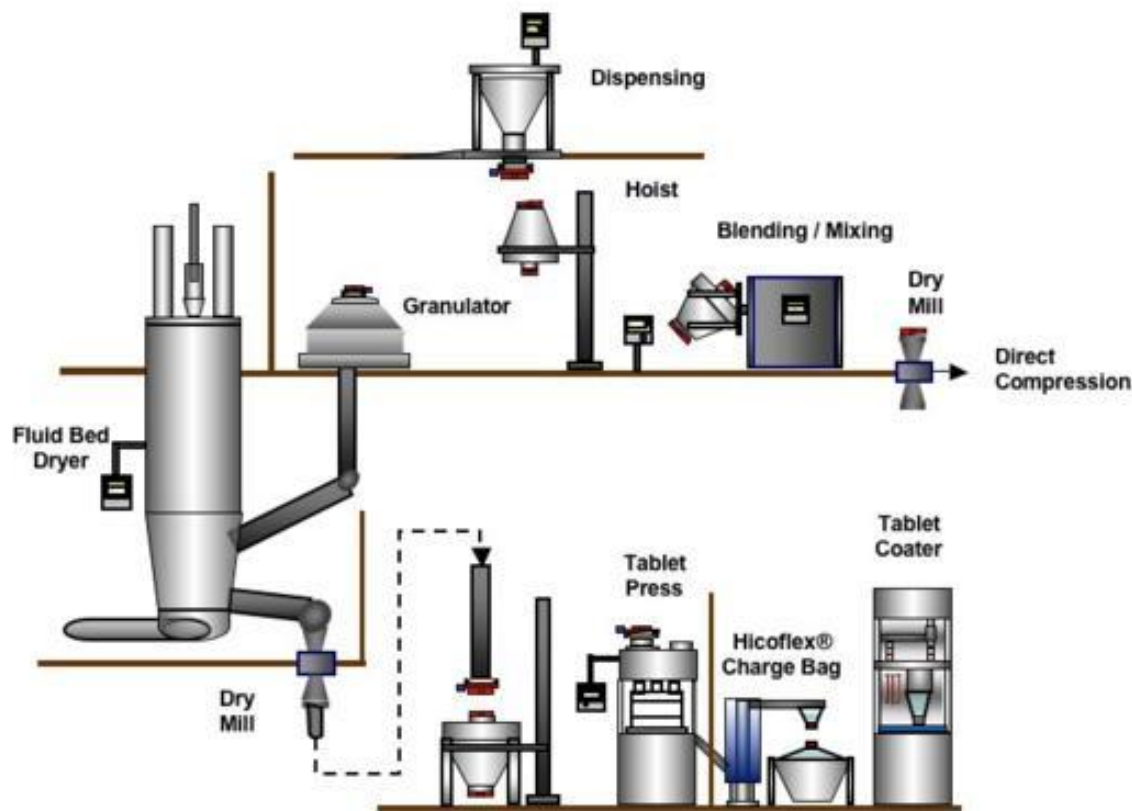




Zalety procesów w stosunku do granulacji opartej o rozpuszczalniki:

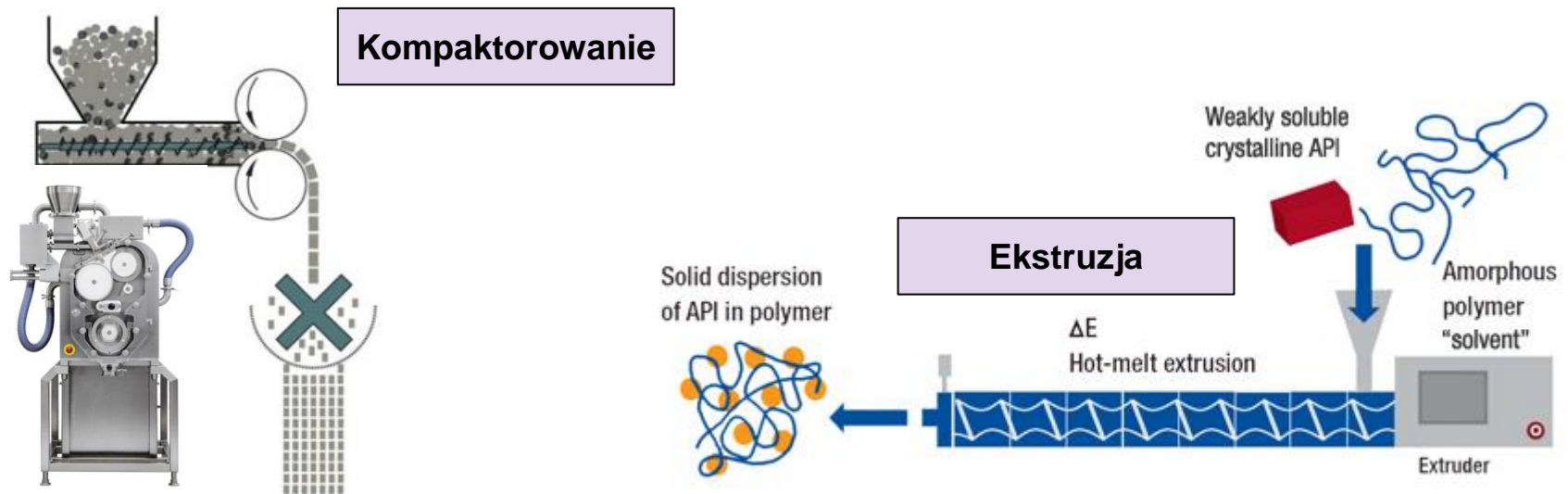
- Nie ma potrzeby stosowania rozpuszczalników wodnych i organicznych
- Brak zanieczyszczeń reszkowych
- Możliwość prowadzenie procesu ciągłego
- Mniej etapów wytwarzania
- Łatwość powiększenia skali (ograniczona ilość zmiennych)
- Brak zależności od posiadanych objętości sprzętu
- Mniejsze zużycie energii.

Procesy granulacji szybkoobrotowej i fluidalnej



- Wielkość serii dla procesów granulacji szybkoobrotowej i fluidalnej determinuje posiadany sprzęt
- Powiększanie skali procesów jest skomplikowane i wymaga więcej niż jednego urządzenia
- Procesy charakteryzują się dużą ilością zmiennych (parametrów procesu)
- Nie pozwalają na prowadzenie procesu ciągłego

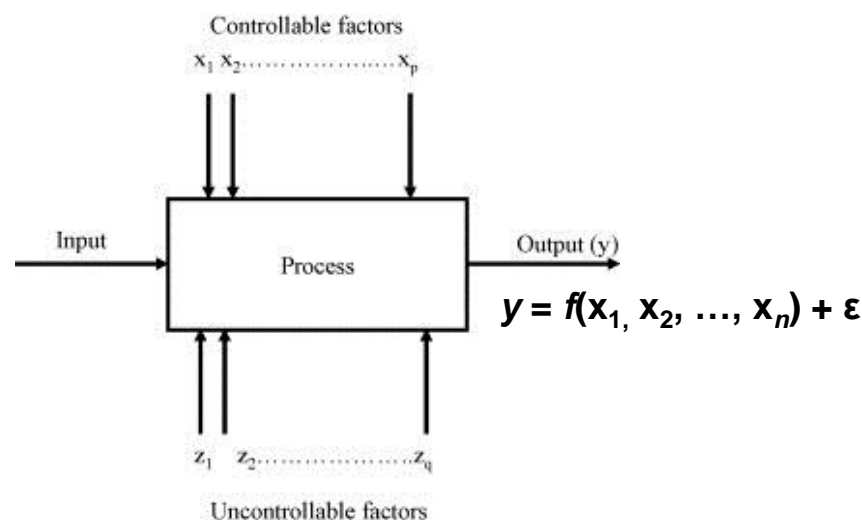
Procesy kompaktorowania i ekstruzji



- Wielkość serii dla procesów kompaktorowania i ekstruzji jest niezależna od skali posiadanego sprzętu, ilość produktu determinowana jest przez czas trwania procesu wytwarzania
- Powiększanie skali procesów nie jest skomplikowane ze względu na małą ilość zmiennych opisywanych
- Procesy nie wymagają dostarczania dodatkowej energii i są prowadzone bez udziału rozpuszczalników

Ilość zmiennych niezależnych w procesach wytwarzania

Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
Czas mieszania	Temperatura wlotowa	Obroty podajnika	Obroty podajnika
Obroty pompy	Temperatura produktu	Obroty rolek	Obroty śruby
Średnica dyszy	Wilgotność względna	Ciśnienie	Temperatura
Sposób dodawania	Temperatura roztworu	Szerokość szczeliny	
Prędkość impelera	Obroty pompy		
Prędkość choppera	Średnica dyszy		
Czas granulacji	Ciśnienie atomizujące		
Temperatura roztworu	Sposób podawania		
Temperatura zbiornika	Przepływ powietrza		
% wypełnienia	% wypełnienia		



Ilość zmiennych niezależnych w procesach wytwarzania

Ilość potencjalnie krytycznych parametrów procesu (pCPP)

Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
10	10	4	3

Ilość eksperymentów (plan kompletny) w celu weryfikacji krytyczności parametrów procesu

Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
$2^{10}=1024$	$2^{10}=1024$	$2^4=16$	$2^3=8$

Ilość eksperymentów (frakcyjny) w celu weryfikacji krytyczności parametrów procesu

Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
32	32	8	4

Ilość zmiennych niezależnych w procesach wytwarzania

Ilość potencjalnie krytycznych parametrów procesu (pCPP)

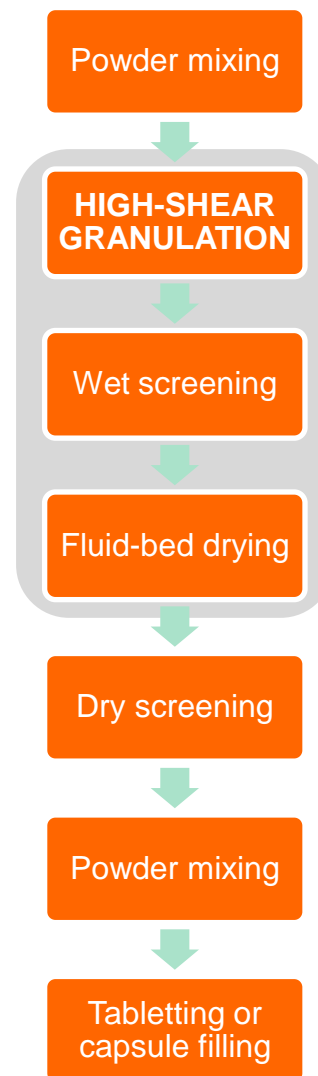
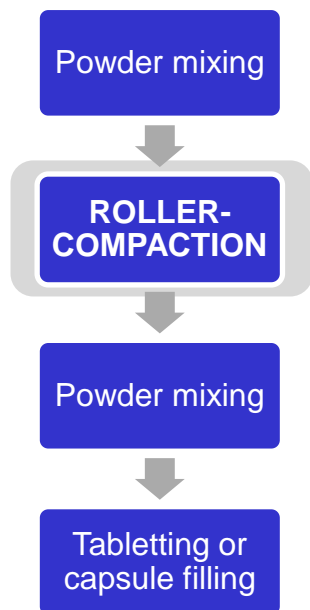
Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
10	10	4	3

Ilość eksperymentów (frakcyjny) w celu weryfikacji krytyczności parametrów procesu

Granulacja szybkoobrotowa	Granulacja fluidalna	Kompaktorowanie	Ekstruzja
32	32	8	4

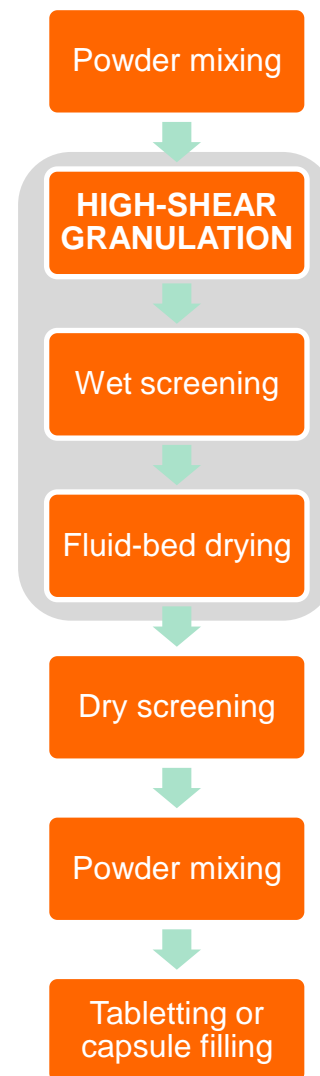
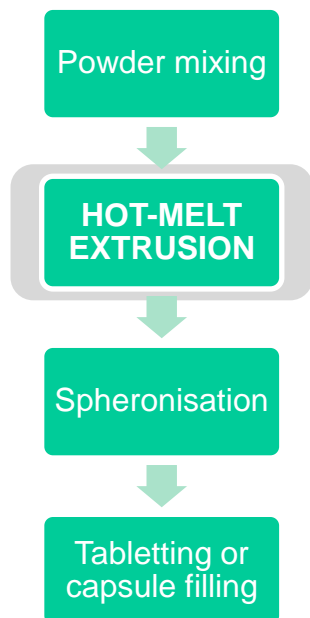
Mniejsza liczba zmiennych procesu pozwala na:

- Szybszy i tańszy rozwój procesu wytwarzania (więcej zmiennych badanych jest empirycznie – Quality by Design)
- Mniejsze zasoby wymagane do kontroli procesu
- Skrócenie czasu powiększania skali i transferu technologii (z ograniczonym wykorzystaniem modeli półempirycznych)
- Istotne wyeliminowanie zmiennych zaburzających



Wykorzystanie technologii kompaktorowania pozwala na:

- Blisko czterokrotne zmniejszenie kosztu procesu wytwarzania w skali do 150 kg (w przeliczeniu na 1 h)
- Dla produktów o dużym wolumenie dzięki skróceniu czasu procesu (suszenie fluidalne) koszt produkcji może zostać zmniejszony do 5% aktualnie ponoszonego na procesy z wykorzystaniem rozpuszczalników i wymagających dostarczania energii



Wykorzystanie technologii ekstruzji pozwala na:

- Wytwarzanie produktów dla których ochroną objęto wielkość cząstek, formę polimorficzną
- Projektowanie i wytwarzanie produktów zawierających substancję wymagającą solubilizacji
- Wytwarzanie produktów gdzie niezbędne jest formowanie produktu (implanty, plastry, listki)

- ✓ 90% substancji leczniczych które wejdą do obrotu w najbliższych latach to substancje słabo rozpuszczalne. Nowe produkty coraz częściej wymagają niekonwencjonalnych procesów wytwarzania
- ✓ Ze względu na ograniczoną stabilność fizyczną i chemiczną preferowane są procesy bez udziału rozpuszczalników
- ✓ W zielonych procesach nie wykorzystuje się rozpuszczalników organicznych, dąży się do maksymalnego ograniczenia emisji zanieczyszczeń oraz konsumpcji energii elektrycznej i cieplnej
- ✓ Nowoczesne procesy składają się z minimalnej ilości etapów, wzajemna ekspozycja pracownika i produktu jest redukowana

- ✓ Skala nowoczesnego procesu jest niezależna od sprzętu – preferowane są procesy gdzie czynnikiem determinującym wielkość serii jest tylko czas wytwarzania
- ✓ Nowoczesny proces charakteryzuje się ograniczoną ilością parametrów – koszt kontroli procesu przestaje być istotnym kosztem oraz może odbywać się on-line lub at-line
- ✓ Prostota i krótki czas procesu i ograniczona ilość zmiennych zaburzających – gwarantując jego powtarzalność i zdolność
- ✓ Nowoczesny proces wytwarzania jest tańszy od konwencjonalnie wykorzystywanych, energochłonnych technologii



Dziękuję za
uwagę