

Nova Medica

От малого до великого: роль масштабирования в процессе производства препаратов

Генеральный директор
Технологического центра
“НоваМедика Иннотех”
Александр РУДЬКО

1. Кто мы такие

Технологический центр «НоваМедика Иннотех» расположен в Технополисе «Москва». С 2107 года мы предоставляем полный спектр услуг по разработке и опытно-промышленному производству лекарственных препаратов в соответствии с требованиями ЕврАзЭС и GMP, ведем собственные разработки и работаем с рядом клиентов.



ПИЛОТНОЕ
ПРОИЗВОДСТВО



R&D-ЛАБОРАТОРИЯ



АНАЛИТИЧЕСКАЯ
ЛАБОРАТОРИЯ



2. Потребность и цели масштабирования



Когда возникает потребность в масштабировании:

1. Передача технологии из лаборатории на опытно-промышленный участок и далее - на промышленную схему для коммерческого производства (увеличение объема производства);
2. Трансфер технологии с одного участка на другой (в том числе, на другую производственную площадку) с изменением объема производства (не только в сторону увеличения, но и в сторону уменьшения);
3. Перенос технологии на оборудование другого типа (с сохранением или без сохранения объема загрузки).

Цели:

1. Обеспечить сохранение совокупности воздействия всех факторов на свойства лекарственного препарата, гарантирующих получение качественного продукта;
2. Минимизировать временные и финансовые затраты на процесс настройки технологии для конкретного производства.

3. Риски и последствия неправильно проведенного масштабирования

«Quality cannot be tested into products, quality should be built in by design.»

Качество не может быть обеспечено при выпуске продукта, оно должно быть заложено на стадии разработки



ICHQ8(R2) Pharmaceutical Development (Step 4, Август 2009)

Неправильно организованное масштабирование ведет к временным и финансовым потерям, потому что:

- настройка технологии на производстве требуется большое количество исследовательских работ (повторных загрузок);
- если для того, чтобы получить качественный продукт, пришлось изменить технологию, то данные по стабильности и устойчивости процесса, полученные в лаборатории, становятся неактуальными, исследования придётся проводить заново.



4. Подходы к масштабированию



Традиционный

Основан на прошлом опыте и интуиции исполнителей. Приводит к многочисленным повторениям, временным и финансовым затратам.

Современный

Основан на использовании моделей, изучении влияния факторов, в которых переносится на большие объемы.

Теоретическая модель – абстрактное (упрощенное) понимание того, как что-то работает, объяснение механизма явлений, которую можно выразить в виде математических закономерностей.

Важно! Если модель будет слишком простой, не учитывающей важные параметры, то это приведет к большим ошибкам и отклонениям в теории и практике. Если модель будет иметь слишком много параметров, то она будет очень громоздкой и неудобной для использования.

Выделяют:

1. Эмпирические теоретические модели (на основе нескольких опытов прогнозируется дальнейшее поведение системы, «черный ящик»).
2. Механистические теоретические модели (строятся на основе объяснения явлений, на фундаментальных законах).
3. Полуэмпирическая теоретическая модель (гибридная модель) содержит признаки обеих моделей.

5. Определение масштабирования

Масштабирование - это совокупность знаний о производственном процессе, сформулированных таким способом, чтобы эффективно применять их для правильного выбора оборудования, параметров и условий процесса, а также стратегии контроля, независимо от масштаба производства.



6. Методология масштабирования



Технология получения таблеток

- Проведите анализ технологии;
- Выделите стадии, в которых могут быть изменены параметры при масштабировании.

Стадия грануляции

- Разделите стадию на процессы;
- Выделите процессы, которые могут быть изменены при масштабировании.

Увлажнение

- Определите физику процесса;
- Составьте лист параметров;
- Установите взаимосвязь между ними;
- Выведите уравнение зависимости и определите коэффициент масштабирования.

7. Заключительные положения



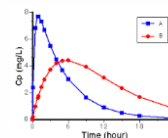
1. Масштабирование – четко организованный и регламентированный процесс, целью которого является минимизация затрат ресурсов (временных, финансовых, трудовых).
2. Теоретическая разработка процесса масштабирования позволяет снизить до минимума риски неуспеха процесса.
3. Особую роль играет знание механизмов процессов, которые подлежат трансферу.
4. При трансфере важно соблюдать «шаг масштабирования».

8. Услуги «НоваМедики Иннотех»

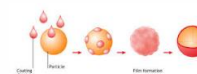
- Лабораторная разработка твердых лекарственных форм (таблетки, твердые и мягкие желатиновые капсулы)
- Масштабирование и экспериментальное GMP производство оральных форм (клинические образцы)
- Коммерческое GMP-производство оральных форм с объемом серии до 40 кг
- Первичная и вторичная упаковка оральных форм в блистеры и пластиковые банки
- Разработка и валидация аналитических методов для любых видов лекарственных форм
- Изучение стабильности для любых видов лекарственных форм
- Обратный инжиниринг продуктов (изучение композиции любых форм, применяемых технологий и фармацевтических свойств, ре-девелопмент)



Laboratory scale oral dosage form development



Laboratory bioavailability studies



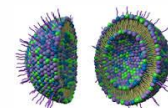
Material studies



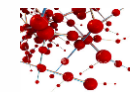
Stability studies



Clinical samples production and validation



Technology platforms development



Nanotechnologies applications



Analytical methods development and validation



Pilot production of sophisticated oral dosage forms



Intellectual Property rights protection and management



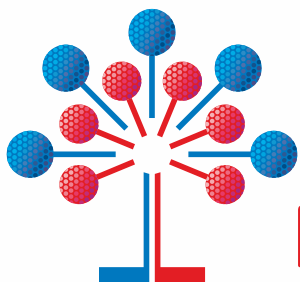
Technology transfer





Традиционная валидация процесса, как правило, выполняется по завершении фармацевтической разработки и/или разработки процесса, после масштабирования производственного процесса и до начала реализации готовой продукции. В рамках жизненного цикла процесса некоторые исследования по валидации могут быть выполнены на опытно-промышленных сериях до масштабирования процесса. Следует отметить, что размер опытно-промышленной серии должен соответствовать, по меньшей мере, 10% от размера серии промышленного масштаба (т.е. коэффициент масштабирования должен быть не более 10). Для твердых пероральных лекарственных форм размер опытно-промышленной серии, как правило, должен быть не менее 10% от максимального размера серии промышленного масштаба или 100 000 единиц в зависимости от того, что больше.

Если предполагаемый размер промышленной серии менее 100000 единиц, прогностическое значение результатов валидации, полученных на опытно-промышленных сериях может быть ограничено, и использование такого подхода должно быть обосновано. Для других лекарственных форм размер опытно-промышленной серии должен быть обоснован с учетом риска для пациента из-за дефекта лекарственной формы.



Nova Medica

Наши контакты: Рудько Александр
+7 985 129 69 61

www.novamedica.com