



## CASE STUDY

# TECHNOLOGY TRANSFER SCALE UP

### Scenario

Una primaria azienda farmaceutica ha deciso di modificare la formulazione e alcuni step del processo produttivo di un importante farmaco in compresse.

### Attività PTM

PTM è intervenuta durante le fasi di sviluppo e scale up per trasferire il processo dalla scala di laboratorio a quella pilota e infine a quella industriale.

- *Quality by Design (QbD)*
- *Integrated Quality Risk Management (IQRM)*
- *Design of Experiments (DoE)*



### Bisogni

1. Ridurre i costi e aumentare la competitività sul mercato.
2. Soddisfare le caratteristiche del reference.



### Target

- Safety del paziente
- Compliance regolatoria
- Impatti sul business



### Obiettivi

- Massimizzare la qualità delle informazioni nei passaggi di scala.
- Minimizzare i rischi di failure del progetto.
- Mantenere la compliance regolatoria.
- Minimizzare costi, tempi e risorse coinvolte.



### Risultati

- La safety del paziente è stata garantita tenendo sotto controllo la qualità del prodotto.
- Gli impatti regolatori sono stati gestiti attraverso una specifiche analisi del rischio.
- Gli impatti sul business sono stati minimizzati e i costi di sviluppo associati sono stati inferiori a quanto inizialmente preventivato.



## METODOLOGIA PTM

# TECHNOLOGY TRANSFER SCALE UP

### Applicazione del Quality Risk Management

Inizialmente sono stati definiti i confini dell'analisi, i principali pericoli e i criteri di accettabilità del rischio. La mappatura di processo, attraverso lo strumento di mappatura Cymapp®, ha permesso inoltre di strutturare le attività che costituiscono e caratterizzano il processo. Da questa fase sono così stati ottenuti:

1. **Riduzione del 20%** dei parametri considerati potenzialmente critici e impattanti sugli output di processo
2. **La tracciabilità delle informazioni** relative alle singole fasi e attività, fondamentali per l'esecuzione delle analisi del rischio successive
3. **L'identificazione dei requisiti** per le attrezzature in ottica di scale-up industriale
4. **La verifica dei sistemi** di controllo implementati per i parametri individuati

PTM ha sviluppato un modello per massimizzare il numero di informazioni estraibili dalla mappatura di processo e sulla quale basare in modo strutturato e razionale la conseguente analisi del rischio e successivamente il processo è stato messo così sotto controllo prima di iniziare le attività di ottimizzazione.

Il sistema creato da PTM permette di mantenere la tracciabilità nel tempo all'interno sia della mappatura che dell'analisi del rischio. Questo permette di gestire al meglio ogni modifica (di processo, di prodotto, dei controlli, etc.) in quanto il sistema così creato è flessibile e facilmente manutenibile.

### Applicazione del Design of Experiments

L'estrapolazione strutturata delle informazioni dall'analisi del rischio ha permesso a PTM di razionalizzare il numero dei parametri critici da testare per ottenere la qualità desiderata del prodotto minimizzando i tempi di sviluppo, le risorse coinvolte e i relativi costi associati.

Il DoE proposto da PTM ha consentito di quantificare l'impatto delle variabili sugli output (profilo di dissoluzione, durezza, etc.). Con il design space ottenuto, identificato su ogni scala del processo di sviluppo, sono stati raggiunti tutti i target e gli obiettivi del progetto.



### Strumenti

**L'utilizzo della tecnica FMEA ha permesso di:**

- Individuare 30 pericoli relativi ai target di progetto (safety, regolatorio e business)
- Identificare le 5 cause di rischio che comportano rischi inaccettabili
- Identificare le azioni correttive per rendere accettabili i rischi generati dalle suddette cause

**Mappatura di processo Cymapp®**

**Design of Experiments (DoE)**



### Risultati

1. **Sulla scala di laboratorio** è stata ottenuta una formulazione "fattibile e scalabile" che ha permesso di acquisire know-how sul processo.
2. **Sulla scala pilota** sono stati confermati i risultati dell'impianto di laboratorio ottenendo compresse con caratteristiche comparabili al reference. Gli studi clinici sono infatti stati superati con successo.
3. **Sulla scala industriale**, le conoscenze maturate durante il processo di sviluppo, hanno permesso di ottimizzare il processo nel completo rispetto della qualità del prodotto.