
Milano, 23 aprile 2015

Trasferimento dall'R&D alla scala industriale

***Relatrice: Gloria Marnini
Quality Assurance Manager
Euticals SpA – Lodi Manufacturing Site***

Per cominciare, un paio di interessanti acronimi e definizioni ricorrenti prese in prestito dalla linea guida ICH :

“DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES (CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES) Q11

- CPP: Critical Process Parameters
- CQA (Critical Quality Attributes): A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality.
- Control strategy: A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.
- Quality by Design...

Le definizioni precedenti sembrano lontane dal mondo dell'R&D ma quando questo mondo deve cooperare con la Produzione al fine di trasferire ed applicare un nuovo processo in un impianto GMP, allora le definizioni ci torneranno utili e vedremo perché...



**QUALI SONO GLI STRUMENTI PRINCIPALI PER APPROCCIARE LO SVILUPPO
DI UN NUOVO PROCESSO:**

- **RISK ASSESSMENT**
- **KNOWLEDGE MANAGEMENT**

➤ un **risk assessment** ci può fornire strumenti di gestione del rischio correlato alla nuova produzione. Il primo step di risk assessment consiste nell'identificare, quindi capire e poi controllare od addirittura abbattere, laddove possibile, i rischi legati al nostro impianto, alle conoscenze limitate su un nuovo processo e suoi comportamenti. La chiara identificazione ed analisi dei rischi quindi ci può essere di immenso aiuto, pur richiedendo tempo ed impegno di più funzioni tra cui lo stesso laboratorio di Ricerca e Sviluppo, Ingegneria, QC, QA...

➤ la **knowledge management**, cioè la gestione della conoscenza è il secondo tool di cui possiamo avvalerci. Conoscere ed applicare principi della biologia, chimica, ingegneria; sfruttare la letteratura accessibile e le esperienze altrui. Dati derivanti da esperienze note e pregresse ci possono essere d'aiuto così come lo sfruttamento di platform manufacturings, cioè approcciarsi ad una nuova drug substance sfruttando le conoscenze e lo sviluppo del processo relativo ad un'altra drug substance ma della stessa categoria, per la quale magari esiste un'abbondante e valida letteratura ed esperienze pubblicate o note.

L'identificazione dei rischi e la corretta ed efficace gestione delle conoscenze sono fondamentali per poter superare le seguenti barriere:

R&D



Reparto produzione



Palloni/reactori in vetro.

I migliori sono ovviamente quelli incamiciati con olio diatermico che ti consente di raggiungere i range di temperatura desiderati abbastanza facilmente, di raffreddare e riscaldare (**basso o medio rischio nella riproduzione dell'esperimento su scala industriale**).

Quando non disponibili i reattori incamiciati si usano i palloni con bagni riscaldanti termostatati per il riscaldamento, acqua e ghiaccio (nella peggiore delle ipotesi **-alto rischio**) o criostati (meglio) per il raffreddamento.

Possibilità di scelta tra **reattori in acciaio o smalto, reattori in vetro** per produzioni di pochi Kg:

- Operazioni di riscaldamento e raffreddamento controllate, facilmente gestibili e registrabili.
- Possibilità di trasferimenti facili
- Pieno controllo del sistema

Allontanamento del solvente/i dal prodotto:

- Filtri bukner in ceramica con carta o, per meglio mimare le centrifughe del reparto, con setto filtrante in tela paragonabile a quella del sacco o tela della centrifuga di reparto
- Oppure filtri sinterizzati di vetro con setti porosi (ad esempio in caso di polisaccaridi che si incollerebbero alla carta)
- In caso di API sensibili al contatto con l'aria, l'R&D si "ingegna" costruendo delle vere e proprie cappe in cui viene insufflato azoto.

Possibilità di scelta tra centrifughe di vario tipo, bukner acciaio, filtro essiccatori, filtri pressa: vari metodi scelti in base anche alle caratteristiche chimico-fisiche dell'API.

La scelta giusta deve essere selezionata in base alle prove eseguite da R&D ed in base alle conoscenze sviluppate da R&D. la scelta deve essere sviluppata in collaborazione con la produzione e valutando anche la componente pratica nella scelta dell'equipment e del reparto coinvolti.

Per essiccare il prodotto? Nella comune realtà, sono disponibili solo stufe statiche ad arelle di piccole dimensioni ...

La scelta si può fare tra essiccatori di vari tipi: biconici rotativi, essiccatori a letto fluido, essiccatori statici ad arelle (meno usati...),etc.



è per questo motivo che in ogni prima convalida di un nuovo processo, a seguito di TT, deve essere sempre studiata la cinetica di essiccamento dell'API nell'essiccatore che è stato designato nel flow chart, poiché tra un essiccatore biconico rotativo con tanto di rompigrumi ed una stufa di laboratorio non ci sarà mai alcuna analogia o possibilità di confronto sulle tempistiche del drying process e sul comportamento dell'API.

Fatto salvo quanto sopra quindi e tutti i problemi che ci sono nel trasferire un processo dalla realtà R&D alla scala industriale, nell'introduzione della Q11 si legge:

*“A company can choose to follow different approaches in developing a drug substance. For the purpose of this guideline, the terms **“traditional”** and **“enhanced”** are used to differentiate two possible approaches. In a traditional approach, set points and operating ranges for process parameters are defined and the drug substance control strategy is typically based on demonstration of process reproducibility and testing to meet established acceptance criteria. In an enhanced approach, **risk management and scientific knowledge** are used more extensively to identify and understand process parameters and unit operations that impact **critical quality attributes (CQAs)** and develop appropriate **control strategies** applicable over the lifecycle of the drug substance which may include the establishment of design space(s). As discussed in ICH Q8 for drug product, a greater understanding of the drug substance and its manufacturing process can create the basis for more **flexible regulatory approaches**. The degree of regulatory flexibility is generally predicated on the level of relevant scientific knowledge provided in the application for marketing authorisation. **Traditional and enhanced approaches are not mutually exclusive**. A company can use either a traditional approach or an enhanced approach to drug substance development, or a combination of both.*”

Traditional **Enhanced** Approach

Il traditional approach, deve dimostrare, deve dare documentata evidenza e fiducia del fatto che in reparto, sui primi tre batch di convalida, è andato tutto bene (il SOLO ed esclusivo approccio tradizionale NON è una quality by design)! Mentre l'enhanced approach è talmente avanzato che già prima di partire con le prime sintesi in laboratorio (che saranno ovviamente documentate secondo tutti i requisiti GMP!), ha già una perfetta visione e completo quadro del progetto: dallo sviluppo della molecola, al suo scalaggio industriale fino all'uso che di essa verrà fatto (formulazione e dosaggi).

Quello che si può quindi applicare nei casi di primo scalaggio industriale da R&D è un approccio misto (dato che uno non esclude l'altro) anche perché molto probabilmente l'enhanced approach è in effetti molto difficile, quasi utopistico poterlo mettere in pratica con modalità esclusiva. Vorrebbe dire NON solo aver già individuato in R&D tutti i potenziali rischi associati alla sintesi chimica, all'uso ed alle limitazioni sia delle apparecchiature coinvolte che delle utilities collegate, ma essere anche riusciti ad abatterli; vorrebbe dire che il laboratorio è in piccolo un completo ed attrezzato impianto produttivo che opera già in GMP.... ma questo per ovvi motivi di costi e praticità, non è applicabile. Troppe GMP potrebbero inoltre fare male ad un R&D perché lo sviluppo delle idee non può essere eccessivamente imbrigliato dalle regole: si tratta sempre di trovare il giusto compromesso! Anche solo riprodurre le fasi di essiccamento come avverranno in impianto non è possibile a meno che non si abbiano in laboratorio o nei laboratori R&D tutti i tipi di driers possibili ed esistenti nei reparti industriali. *Non è possibile paragonare, ad esempio, una piccola stufa di laboratorio con un essiccatore rotativo biconico avente capacità di circa 500 Kg: quindi quanto può essere predittiva una stufa da laboratorio?*



Queste limitazioni però non devono essere una scusante per sostenere l'incapacità di applicare ogni modello predittivo: tentiamo di respirare un po' di avanguardia e di sfruttare i suggerimenti di un enhanced system e di combinarli, di garantire e documentare il raggiungimento del risultato attraverso il frammischiamento con un traditional approach!

Ancora si legge, sempre nella Q11:

3.1 General Principles

The goal of manufacturing process development for the drug substance is to establish a commercial manufacturing process capable of consistently producing drug substance of the intended quality.

Il limitarsi però a questa sentenza limitata già distrugge l'enhanced approach: si ha bisogno di una visione più ampia! La qualità "attesa" non è sufficiente, infatti la Q11 prosegue e ci dice che:

3.1.1 Drug Substance Quality Link to Drug Product

The intended quality of the drug substance should be determined through consideration of its use in the drug product as well as from knowledge and understanding of its physical, chemical, biological, and microbiological properties or characteristics, which can influence the development of the drug product (e.g., the solubility of the drug substance can affect the choice of dosage form). The Quality Target Product Profile (QTPP), potential CQAs of the drug product (as defined in ICH Q8) and previous experience from related products can help identify potential CQAs of the drug substance. Knowledge and understanding of the CQAs can evolve during the course of development.

Il paragrafo 3.1.1 è ancora più esplicativo e ci fa capire che: il primo errore nello sviluppo di un processo è il NON guardare oltre, cioè non tenere in considerazione aspetti più ampi rispetto alle magari note o dettate da Farmacopea specifiche dell'API. Ciò che deve essere visualizzato in anticipo è il progetto nella sua globalità, fino ad arrivare alla sintesi e poi produzione di un compound che non starà da solo, ma sarà inglobato all'interno di una formulazione, sarà usato in determinati dosaggi, sarà usato in compresse, capsule o sospensioni.

Questi aspetti, spesso e volentieri vengono trascurati dalla ricerca e sviluppo dell'azienda produttrice di drug substances, non intenzionalmente sia chiaro ma per i comuni motivi seguenti:

- **Non c'è tempo** di valutare ogni aspetto commerciale, il progetto deve partire e qualche grammo o Kg lab. deve essere prodotto ed inviato come campionatura al nuovo ed importante potenziale customer!
- **Non esiste un unico progetto:** Non sempre i progetti nascono finanziati e dettati come custom syntheses o mirati per un determinato cliente ma devono coprire più progetti di aziende farmaceutiche, quindi i dosaggi possono essere diversi (e quindi diverso il livello delle impurezze sconosciute consentite, ad esempio), può essere diversa la formulazione e quindi diversi alcuni requisiti fondamentali quali particle size distribution, forma cristallina richiesta laddove ci sia la possibilità di commercializzare ad esempio una forma alfa o beta..., il contenuto di acqua o di solvente residuo che può influire ed infastidire alcune formulazioni e così via...
- **È necessario provare provare provare:** Alcune volte, pur avendo a disposizione tutte le informazioni sul drug product corrispondente... la chimica non ci è d'aiuto, la fisica neppure e gli strumenti a disposizione neanche. La chimica è una scienza che necessita di controllo, di verifiche, di intuito e conoscenze che però da sole non bastano. Spesso quindi è necessario partire e provare, provare e provare, analizzare i risultati e correre ai ripari con azioni correttive più che preventive: questo capita sia nei primi trial R&D che, ancor di più dato che la scala ed i rischi esponenzialmente aumentano, in impianto.

Quale può essere il “buon” ed efficace compromesso tra modello avanzato e tradizionale, come possiamo uscire vincitori e sicuri di avere sviluppato e quindi trasferito in impianto un robusto, riproducibile processo che conduca ad ottenere un API di qualità attesa (dove per attesa intendiamo il termine più ampio: valida ed accettabile per tutte le aziende che useranno il nostro API)

1) Niente panico!

2) Identifichiamo la qualità attesa intesa nel suo termine più ampio

3) Diamo tutte le informazioni necessarie ai ricercatori: chi deve sviluppare il processo, deve conoscere le esigenze del cliente o del mercato: queste informazioni saranno la base per lo sviluppo di un efficace e mirato technology transfer

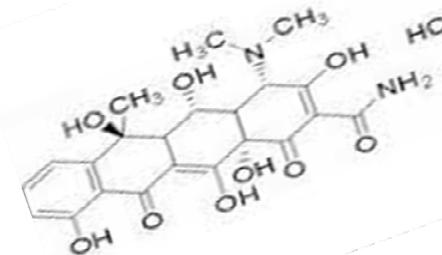
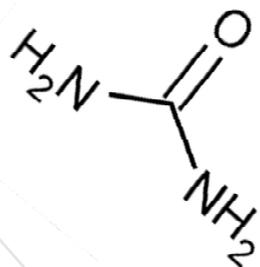
4) Costruzione di completo, approfondito e realistico Technology Transfer che nasca e preveda almeno i punti sottostanti:



Come impostare e costruire un ROBUSTO TT:

- Instauriamo una **cooperazione R&D-produzione** QUANDO ancora il processo è in fase di sviluppo, NON già in fase di trasferimento perché come spesso succede, il lavorare a reparti stagni, senza preliminari confronti, inquina il progetto sul nascere
- Aumentiamo la **conoscenza** della chimica, del carry over delle impurezze di sintesi, di degradazione, delle eventuali impurezze correlabili alle materie prime. Inglobiamo a pieno titolo la conoscenza delle materie prime, sia starting materials che “critiche” nel TT: diamo al CQ metodi di analisi e specifiche complete sui materiali che costituiranno il punto di partenza del processo. Individuata la criticità delle varie materie prime, diamo la possibilità ad ufficio acquisti, QC e QA di iniziare la ricerca di fornitori validi, che siano in grado di fornire materiali con i requisiti di qualità richiesti, con una qualità adatta e che non vada a disturbare la qualità dell'API. La qualità delle starting materials (intese nel termine a noi fornito da ICH Q7) è fondamentale al raggiungimento dei CQAs di un nuovo API o di un API ottenuto da nuovo processo.

- **Identifichiamo i rischi**, sia quelli legati alle reazioni chimiche in sé che quelli legati alla limitata riproduzione tra le performances del laboratorio e quelle degli equipments disponibili. Stilare e valutare i rischi aiuta a scegliere le apparecchiature più adatte, a sviluppare ed identificare con criterio i punti critici del processo ed a collocare gli IPC giusti nei punti giusti del batch record.



- A proposito di punti critici del processo: **identifichiamo i punti critici e valutiamo come ridurre in impianto la loro criticità**. Se sono critiche le temperature, scegliamo equipments equipaggiati con strumentazione adeguata a bordo macchina per il puntuale controllo delle stesse; se sono critici valori di pressione, applichiamo lo stesso criterio di cui sopra; se i tempi di reazione sono critici, escogitiamo un sistema che consenta agli operatori di applicare e controllare le stesse tempistiche, facciamo in modo che le operazioni possano essere eseguite nel modo corretto.

-
- **Usiamo la strumentazione analitica a nostro vantaggio:** mettiamo in pista IPC mirati ed efficienti al fine di monitorare il processo nel punto giusto ed al momento giusto.

 - Forniamo alla Produzione e QA **adeguate informazioni sulle cleaning del prodotto:** prove di solubilità con solventi UTILIZZABILI negli impianti sono fondamentali per non destabilizzare una cleaning validation già avviata e per la corretta e continua gestione delle cGMP anche dopo inserimento nella product list di un nuovo API

 - Fornire al Controllo Qualità, QA e Regolatorio delle indicazioni (eventualmente tratte dalla letteratura disponibile o dalle platform manufacturings) riguardo la **STABILITA' dell'API:** se termolabile, resistente alla temperatura ambiente, sensibile alla luce od all'umidità. Fornire preliminari indicazioni sul migliore packaging che verrà poi verificato dalle Stabilità ICH.

Conoscenza delle starting materials:

Relativamente ad un starting materials si devono avere i tre requisiti fondamentali perché questa non costituisca un problema:

- Metodi analitici in grado di detectare e quantificare le impurezze nella starting material
- Il processo deve essere in grado di purgare le suddette impurezze (di cui siamo certi grazie al metodo di analisi sviluppato e fornito al QC) ed eventuali loro derivati
- Sulla base dei due punti precedenti, settare le migliori e più sicure specifiche per le stesse impurezze o per le caratteristiche cardinali della starting material nel nuovo processo.

Consideriamo che sorprese in merito alle starting materials e la relativa corsa ai ripari può generare un change control maggiore ad impatto Regolatorio non trascurabile.

Di seguito una check list utile alla verifica della completezza del Technology transfer:

MODULO DI TRASFERIMENTO TECNOLOGICO per primo scalaggio da R&D a produzione

Data : Numero :/.....
PROCESSO/PRODOTTO.....
Stabilimento Trasferente (specificare lab.R&D)
Stabilimento Ricevente (SR) :.....
Viene trasferita la seguente documentazione inerente al processo di produzione del prodotto XY

	DOCUMENTO	Allegato Nr.	Firma Trasferente	Firma Ricevente
	R&D			
	Schema di sintesi			
	Metodi di sintesi dettagliato con controlli di processo			
	Punti critici			
	Flow sheet (con indicazione quali-quantitativa di reflui liquidi, solidi ed emissioni)			
	Studi calorimetrici			
	Relazione sulle prove sviluppate con risultati di rese e qualità			
	Lista MP e loro criticità (se le m.p. sono nuove, SR compila modulo allegato a SP-032) e schede di sicurezza in italiano			<input checked="" type="checkbox"/>
	Specifiche MP			<input checked="" type="checkbox"/>
	Lista degli equipment			<input checked="" type="checkbox"/>
	Specifiche del prodotto da ottenere			<input checked="" type="checkbox"/>
	Standard di riferimento del prodotto con relativo certificato			<input checked="" type="checkbox"/>
	Metodo di analisi sviluppato da R&D o riferimento a farmacopea			<input checked="" type="checkbox"/>
	Lista delle potenziali impurezze con possibilità di isolamento			<input type="checkbox"/>
	Caratteristiche chimico-fisiche comprensive di prove di solubilità Dati esistenti di stabilità accelerata/ in condizioni di normale mantenimento			
	Valutazione del rischio a livello produttivo / ambientale			
	Condizioni di packaging			
	Dati di tossicità se disponibili			
	REGULATORY AFFAIRS			
1	Classificazione del prodotto secondo Decreto Min Sal del 27/05/1999 (in caso di API)			



Tutte le linee guida sono “toccate” nell’arco di un trasferimento da R&D alla scala industriale:

Manufacturing process development should include, at a minimum, the following elements (Q11):

- *Identifying potential CQAs associated with the drug substance so that those characteristics having an impact on drug product quality can be studied and controlled;*
- *Defining an appropriate manufacturing process;*
- *Defining a control strategy to ensure process performance and drug substance quality. An enhanced approach to manufacturing process development would additionally include the following elements:*

A systematic approach to evaluating, understanding and refining the manufacturing process, including;

- *Identifying, through e.g., prior knowledge, experimentation and risk assessment, the material attributes (e.g., of raw materials, starting materials, reagents, solvents, process aids, intermediates) and process parameters that can have an effect on drug substance CQAs;*
- *Determining the functional relationships that link material attributes and process parameters to drug substance CQAs;*
- ***Using the enhanced approach in combination with QRM to establish an appropriate control strategy which can, for example, include a proposal for a design space(s). The increased knowledge and understanding obtained from taking an enhanced approach could facilitate continual improvement and innovation throughout the product lifecycle.***

In un trasferimento da R&D a produzione tutti gli aspetti delle linee guida vengono toccati: dalla qualifica dei fornitori delle materie prime al training degli operatori ed analisti che sono coinvolti nella produzione e controllo dell'API. La convalida di processo deve aiutare a coordinare tutte le attività, oltre a dare garanzia del fatto che il trasferimento è avvenuto correttamente. La PV dovrà contenere un programma: un programma per i controlli IPC sia routinari che aggiuntivi in corso di validation, dovrà essere condivisa ed approvata da tutti i reparti coinvolti e dovrà contenere le informazioni più significative del TT corrispondente.

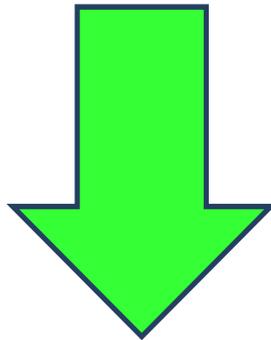
Sul finire, il modello enhanced è costoso, laborioso, richiede un ingente dispendio di energie e sinergie, è difficile ma più è applicato più ridurrà all'azienda il verificarsi di:

- Problemi in impianto e corse al riparo
- deviazioni di processo
- problemi di qualità e quindi il numero delle OOS sulle prime produzioni
- reclami di qualità
- costi di adeguamento degli impianti quando ci si accorge che il trasferimento è avvenuto nell'impianto o peggio ancora nel sito sbagliato, che forse l'altro impianto o l'altro sito del gruppo sarebbe stata la scelta migliore per la presenza di equipments più indicati e performanti per il processo in corso (ciò però potrebbe accadere a convalida finita e magari dopo update del Drug Master File-attività Regolatorio)...

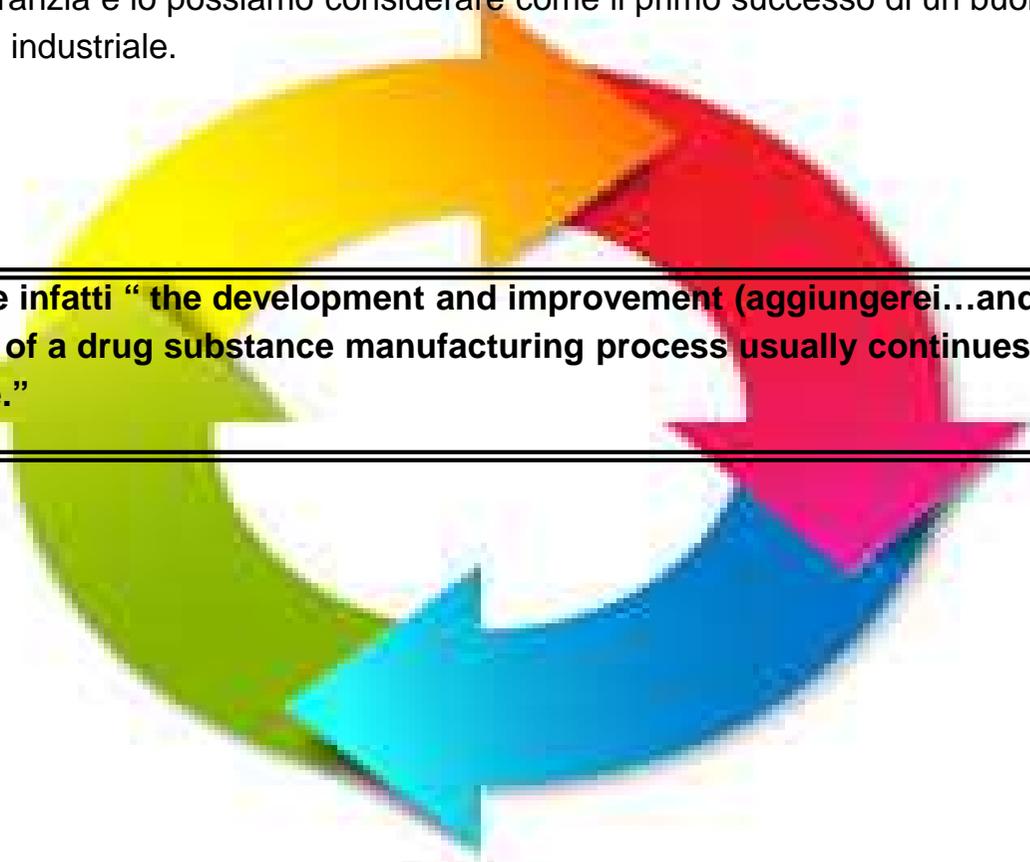
Step di controllo e strategia:

- Control strategy: a planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. A control strategy can include but not limited to the following:
- Controls on materials attributes (materie prime, reagents and packaging materials dell'API ottenuto)
- Controls in the design of the manufacturing process (ordine aggiunte reagenti, sequenza reazioni, etc.)
- In process controls
- Controls on drug substance (release testings)

Nella convalida di processo, OBBLIGATORIA per la prima produzione industriale, si può usare un approccio enhanced eseguendo controlli straordinari che, in caso di esito positivo su almeno 3 lotti, verranno ridotti od addirittura eliminati per proseguire poi con un approccio tradizionale, sicuro dei risultati e dei parametri convalidati sui primi 3 o più lotti ottenuti, più focalizzato quindi alla verifica del risultato finale attraverso release testings (riduzione a seguito di convalida del numero di IPC da eseguire).



In caso di convalida di processo positiva potremo sostenere di avere recepito da R&D un processo robusto e riproducibile in termini di resa e di qualità, anche se ciò non è detto ci preserverà da tutte le sorprese sia della chimica che della “vecchiaia” delle apparecchiature, dalle sempre più stringenti richieste dei clienti, dalle riqualifiche periodiche, dai cambi dettati dalle farmacopee o dalla concorrenza! La convalida positiva è però la nostra prima garanzia e lo possiamo considerare come il primo successo di un buon Technology Transfer da R&D a scala industriale.



La Q11 dice infatti “ the development and improvement (aggiungerei...and problems!) of a drug substance manufacturing process usually continues over its lifecycle.”

All'atto pratico, quali sono i principali elementi di rischio durante un primo scalaggio da R&D a produzione??

- 1. Un non adeguato training degli operatori del QC e della produzione in particolare:** scarsa conoscenza sia del nuovo processo che del protocollo di convalida prospettata pianificata con le sue logiche ed i suoi controlli. La mancanza di training genera rischi seri per l'andamento del processo e la sua buona riuscita. Un primo scalaggio DEVE inoltre sempre essere supervisionato dalla persona che ha sviluppato il processo in R&D!. La mancanza di training sulla convalida genera confusione nel fondamentale reperimento dei dati di convalida, genera il caos e la possibile perdita di opportunità per la raccolta di dati fondamentali alla conoscenza del processo nelle sue prime applicazioni in impianto.
- 2. Plant factors:** limitazioni riproducibilità tra le operazioni R&D e quelle del plant (volumetrie diverse, tecnologie di raffreddamento e riscaldamento e monitoraggio dei parametri diverse, tempi diversi)

3. **Sampling:** IPC facilmente eseguibili in R&D non lo sono altrettanto in industriale, sia per le maggiori difficoltà di prelievo ed interruzione delle operazioni che per il fatto di avere un campione più o meno rappresentativo che sulle grandi quantità è difficile da ottenere in determinati step del processo (come nel caso dei campionamenti da centrifuga). Caso recente: un IPC pianificato da R&D su miscela di reazione è stato in reparto eseguito sul pannello umido da centrifuga perché da reattore c'era possibilità di fuoriuscita di ammoniaca ad alta pressione. Onde evitare quindi annose e fastidiose deviazioni su convalida: occorre ben pianificare dove come prelevare i campioni più rappresentativi e più sicuri per in process controls ai punti critici.

4. **Tempistiche di processo:** le tempistiche non sono paragonabili, le tempistiche alcune volte non sono prevedibili. Un primo TT richiede presenza costante del personale esperto di produzione oppure richiede che il lavoro e la gestione del processo sia tale da garantire tale presenza: **non è possibile condurre reazioni o parti critiche del processo in assenza del personale che lo ha sviluppato od in assenza di personale esperto ed affidabile. Questo richiede però una certa organizzazione.**

5. Variabile qualità e fornitore delle starting materials: Eseguire prove in R&D con materie prime magari pure da laboratorio, non è predittivo di ciò che si utilizzerà in impianto e delle eventuali sorprese correlate a determinate forniture. Use test eseguiti con gli stessi lotti di materia prima che verrà usata in produzione portano ad una valutazione pragmatica, realistica, delle relative specifiche. Da problemi occorsi durante gli use test potrebbe nascere una loro eventuale implementazione mirata al processo non ancora partito in plant; potrebbe portare a costringere il fornitore ad accettare nuove specifiche o specifiche più restrittive, fornendo importanti garanzie di qualità.

6. Abbandonare il plant alla conclusione del primo o del terzo batch di convalida, considerando terminato il lavoro di sviluppo. Il lavoro di sviluppo dell'API secondo nuovo TT deve concludersi dopo completa valutazione della convalida di processo, dei suoi risultati e controlli critici, dei test addizionali eseguiti proprio al fine di accrescere la conoscenza della nuova produzione. Il TT dovrebbe iniziare con una riunione tra R&D e produzione ed anche , qualora il processo fosse una custom synthesis, con customer care erudito sui target del cliente e dovrebbe finire con una riunione conclusiva tra R&D e produzione, di nuovo, a fine convalida per verificare se i dati raccolti sono sufficienti, insufficienti o se c'è un qualche margine di miglioramento nelle condizioni operative della produzione.

FLOW CHART PER LA CREAZIONE DI UN TECHNOLOGY TRANSFER DA R&D A PRODUZIONE

STUDIO

(prima della sperimentazione)
Recupero di tutte le informazioni disponibili: dati di letteratura, chimica del processo, delle raw materials e dell'API da produrre o molecole della stessa classe; informazioni sulla stabilità, etc. (sfruttamento di platform manufacturings)

MEETINGS/ BRAINSTORMING

Coordinamento di più funzioni/ruoli interessati al fine di valutare il trasferimento in una visuale ampia. Coinvolgimento di business development-raccolta informazioni sui progetti cliente-valutazione di mercato- incontro sul campo tra R&D e Produzione- visita degli impianti ove il processo andrà trasferito, per sottolineare differenze e limitazioni o possibilità.

RISK ANALYSIS E RISK CONTROL

Identificare e ridurre, ove possibili i rischi attraverso:

- identificazione punti critici;
- sfruttamento strumentazione analitica;
- Adeguato training
- Valutazione dei plant factors
- sampling plans
- organizzare al meglio personale e forza lavoro

PROCESS VALIDATION

**VALUTARE IL
RISULTATO**
per un
Continuous
improvement

Grazie mille dell'attenzione

E

**buona fortuna
(che nei TT serve sempre!!)**