



# Možnosti automatizace v rané fázi vývoje generického léčiva

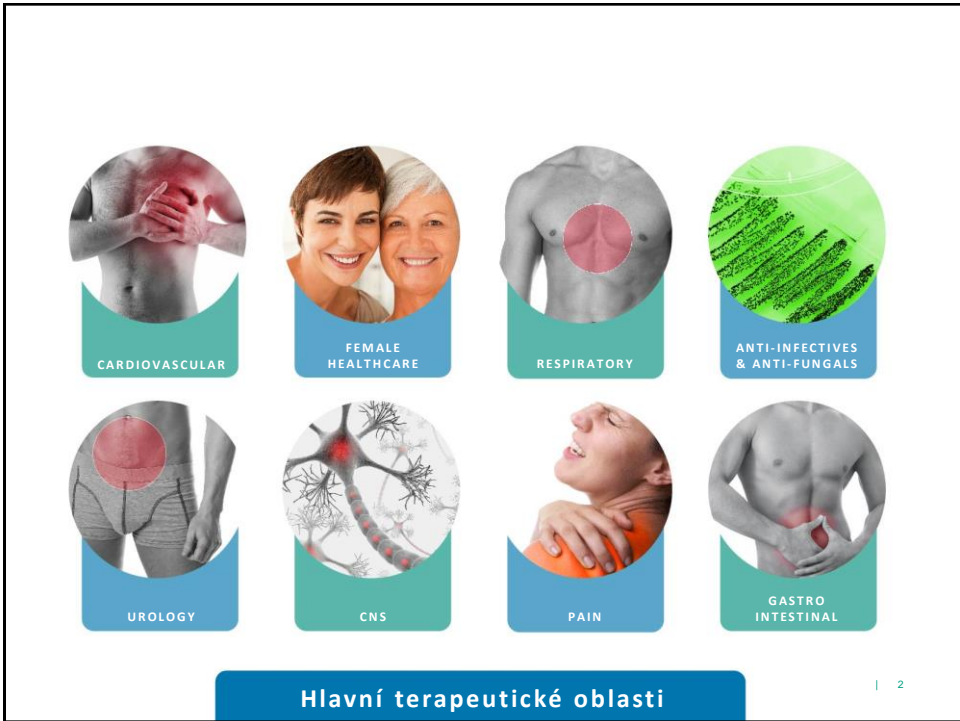
Josef Beránek



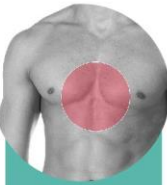
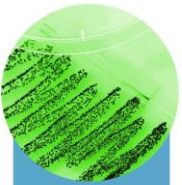

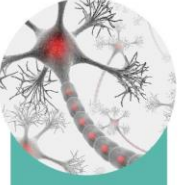


Automatizace v přípravě vzorků

2. 10. 2014

**ZENTIVA**  
A SANOFI COMPANY

| 1



 <p data-bbox="325 1499 448 1518">CARDIOVASCULAR</p>	 <p data-bbox="554 1482 656 1518">FEMALE HEALTHCARE</p>	 <p data-bbox="762 1499 865 1518">RESPIRATORY</p>	 <p data-bbox="962 1482 1085 1518">ANTI-INFECTIVES &amp; ANTI-FUNGALS</p>
 <p data-bbox="354 1751 422 1770">UROLOGY</p>	 <p data-bbox="586 1751 624 1770">CNS</p>	 <p data-bbox="791 1751 828 1770">PAIN</p>	 <p data-bbox="982 1738 1073 1770">GASTRO INTESTINAL</p>

Hlavní terapeutické oblasti

| 2

15.  
století

Na počátku dnešní Zentivy stojí pražská lékárna U černého orla

KOŘENY SPOLEČNOSTI ZENTIVA SAHÁJÍ K LÉKÁRNĚ U ČERNÉHO ORLA, JEDNÉ Z NEJSTARŠÍCH LÉKÁREN V ČECHÁCH.



15<sup>th</sup> century

1857

1930

1946

1993

1998

2000

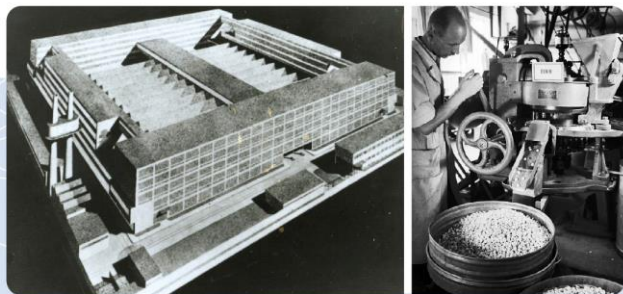
2003

2004

1930

Firma se stává pražskou jedničkou.

SPOLEČNOST ZAHÁJILA PROVOZ V TOVÁRNĚ V DOLNÍCH MĚCHOLUPECH. ZDE SPOLEČNOST STÁLE SÍDLÍ A VYRÁBÍ SVÉ PRODUKTY.



15<sup>th</sup> century

1857

1930

1946

1993

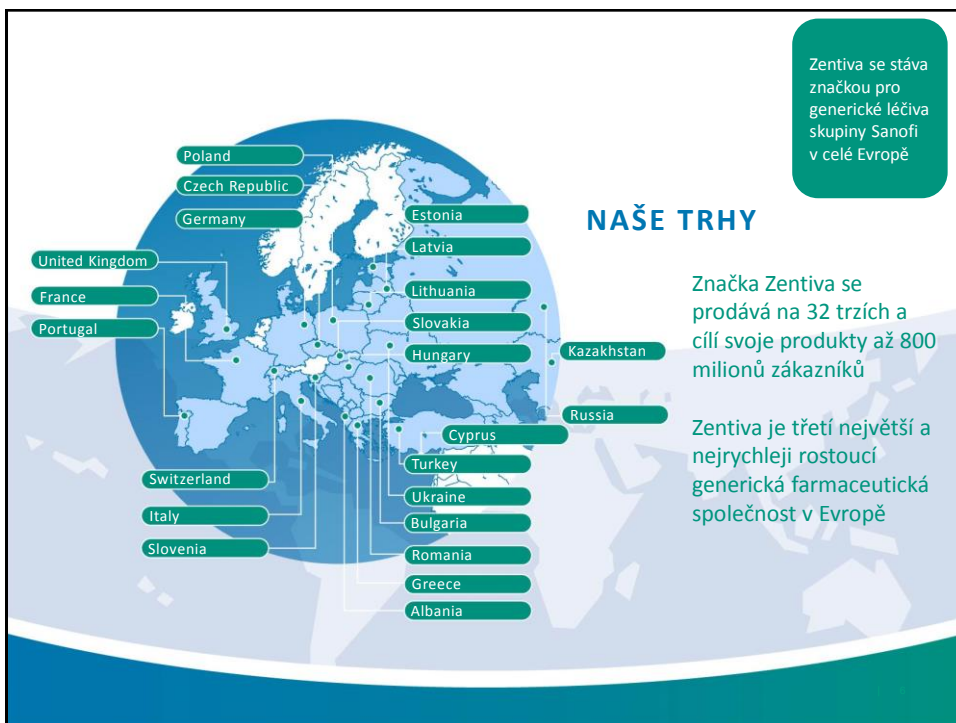
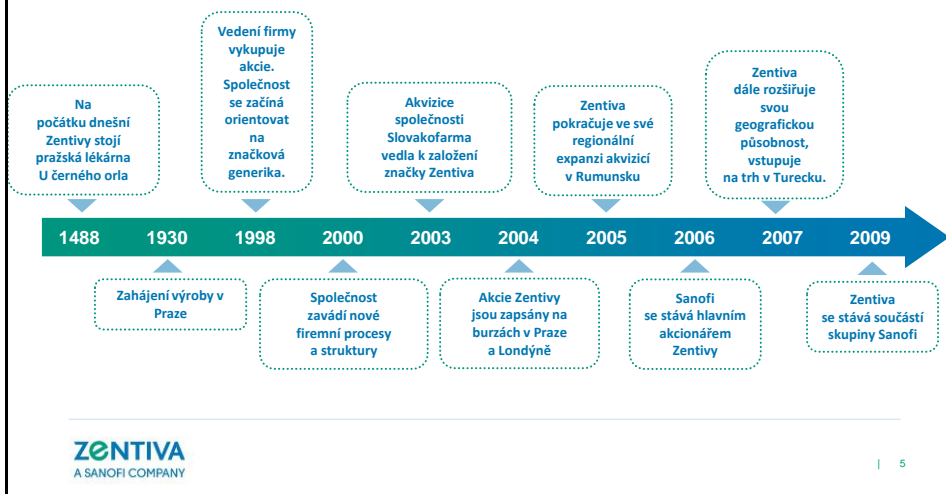
1998

2000

2003

2004

## Zentiva produkuje kvalitní a cenově dostupné léky po několik staletí



## Vývojové centrum v pražské Zentivě

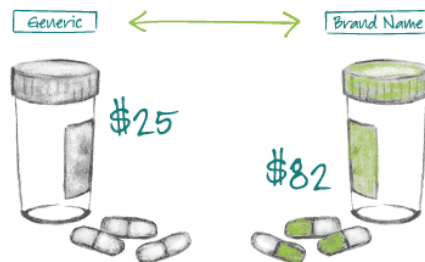


ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

| 7

## Generický versus originální lék

- Generický lék je levnější
- Generický lék obsahuje stejnou aktivní substanci, stejnou dávku a cesta podání se rovněž neliší od originálního léčiva
- Generický lék musí vykazovat stejný terapeutický účinek jako originální lék (tzn., musí být bioekvivalentní)
- Generický lék musí splňovat stejné standardy a požadavky na kvalitu, balení, testování a dokumentaci jako originální léčivo



ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

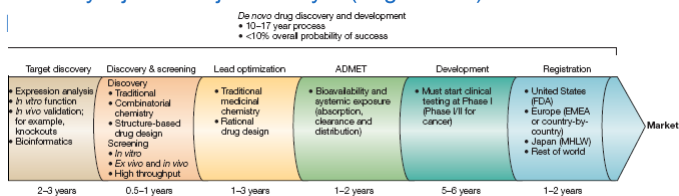
| 8

## Proč k některým originálním lékům vyvíjeme generikum a k jiným ne?

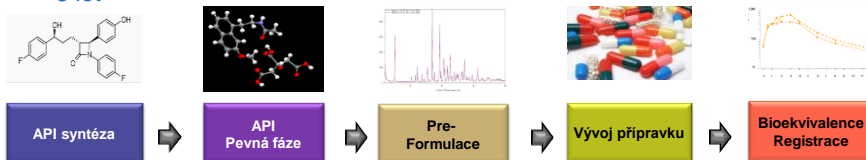
- Oddělení „Strategického rozvoje portfolia“ (Strategic Portfolio Building) identifikuje nový produkt na základě kritérií:
  - Očekávají se nebo jsou potvrzeny vysoké prodeje originálního léčiva
  - Produkt zapadá do portfolia firmy
  - Máme schopnosti a technologie k vývoji a budoucí výrobě přípravku
  - Produkt je velmi komplexní, vývoj bude složitý tudíž konkurence nebude velká
  - Možný vstup na trh je nejdříve za pět let, což zajišťuje dostatek času na vývoj

## Generický versus originální lék

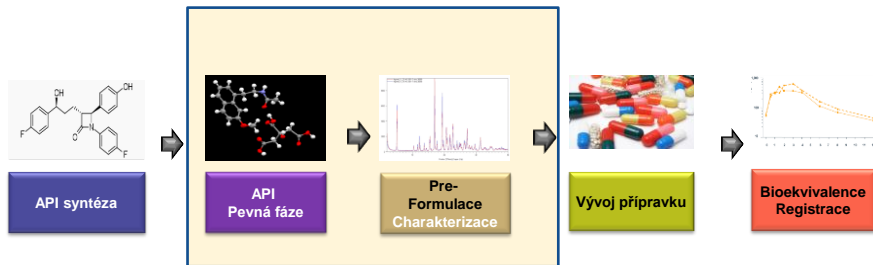
- Výzkum a vývoj související s novým (originálním) léčivem  
~15 |



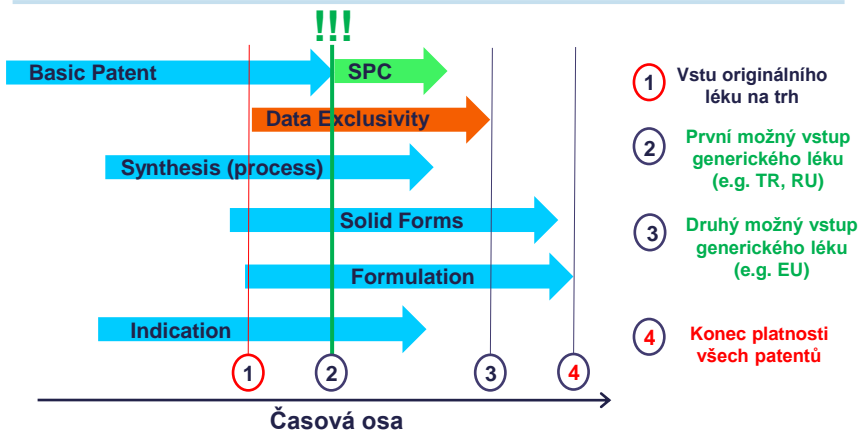
- Vývoj generického léčiva  
~5 let



## Jednotlivé kroky vývoje generického léku



## Kdy lze vstoupit na trh s generickým léčivem?



## Současná strategie Zentivy

- Začít vývoj co nejdříve – v okamžiku kdy je známo, že nové originální léčivo je v pokročilé fázi klinického testování (t.j., ještě není ani na trhu)
- Najít a patentovat pevno-fázově vhodnou formu aktivní léčivé substance

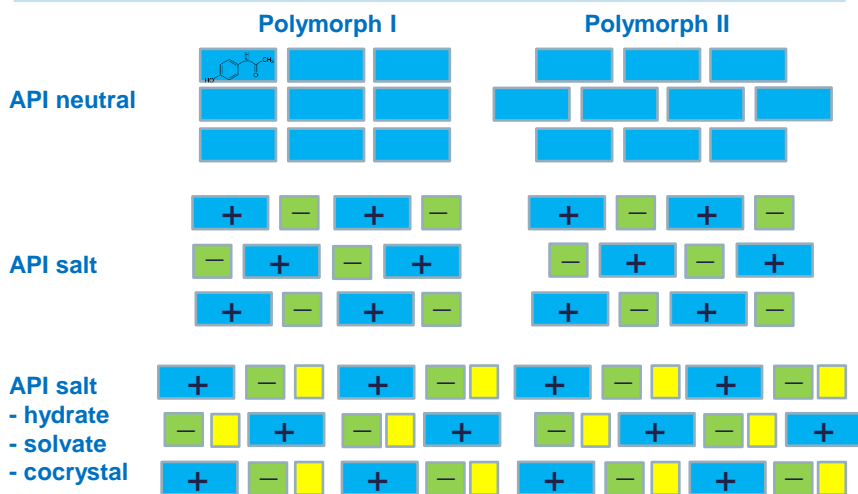


...takto si otevřít dveře



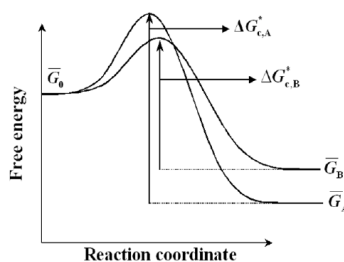
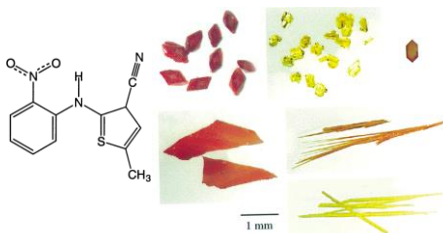
...a konkurenci nechat za dveřmi

## Alternativní pevno-fázová forma API



## Polymorfismus v praxi

- Generická pevnofázová forma API (polymorf) bude pravděpodobně méně stabilní
- Nutné vzít v úvahu při formulaci léčivého přípravku a najít způsob, jak nižší stabilitu „vylepšit“ pomocí přídavných látek, či procesem přípravy



J. Am. Chem. Soc. 122, 585 (2000)

## Screening alternativních polymorfů: Sada komplexních experimentů a měření

- Provedeno 126 pokusů
- Nutné navázení a příprava těchto experimentů
- Posléze izolace krystalků
- Příprava na analýzu (XRPD, Raman)

	Solvent	Slow cooling	Quick cooling	Slow evaporation	Quick evaporation	Slurring	Maturation
AE	acetone	C	A	A	B	N/A	N/A
AN	acetonitrile	A	N/A	A+B	B	N/A	N/A
BA	butyl acetate	A	A	B+A	B	N/A	N/A
BU	2-butanon	A	A	B+A	B	N/A	N/A
CF	chloroform	A	A	A	B	N/A	N/A
CH	cyclohexane	N/A	N/A	N/A	N/A	A+B	N/A
DE	diethyl ether	N/A	N/A	N/A	N/A	A	N/A
DI	dioxane	N/A	N/A	C	B	N/A	N/A
DM	dichloromethane	A	A	A+B	A+B	N/A	N/A
DW	dimethyl sulfoxide	A	A	N/A	B	N/A	N/A
EA	water - dioxane (1-1)	A	A	N/A	B	N/A	N/A
ET	ethyl acetate	A	A	N/A	B	N/A	N/A
EW	ethanol	A	A	B	B	N/A	N/A
IP	75% ethanol	A	A	A+B	B	N/A	N/A
ME	2-propanol	A	A	B	B	N/A	N/A
MP	methanol	A	A	B	B	N/A	N/A
NH	4-methyl-2-pentanone	N/A	N/A	N/A	N/A	A	N/A
TH	n-hexane	A	A	C+A	B	N/A	N/A
TO	tetrahydrofuran	A	A	A	N/A	N/A	N/A
XY	toluene	A	A	A	N/A	N/A	N/A
WA	xylene	N/A	N/A	N/A	N/A	A	N/A



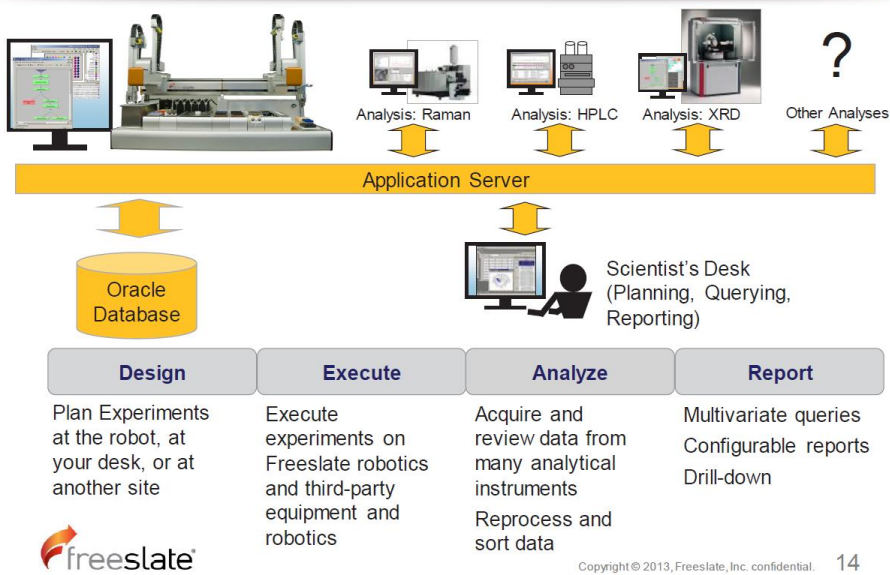
## Screening alternativních polymorfů: Sada komplexních experimentů a měření

MeOH:H2O (70:30) / rt						
starting material		24 h	48 h	72 h	96 h	192 h
FUb0061211	Form B	Form D	Form D with B admixture	Form D	Form D	Form D
FUg0010112	Form G	Form D with B(G) admixture	Form D with B(G) admixture	Form D	Form D	Form D
C5221-09-005	Form R	Form D with B(G) admixture	Form D with B(G) admixture	Form D with B(G) admixture	Form D with B(G) admixture	Form D
FB0021011	Form R+G	Form D with B(G) admixture	Form D	Form D	Form D	Form D
MeOH:H2O (70:30) / 50°C						
starting material		8 h	16 h	28 h	34 h	54 h
FUb0061211	Form B	Form G	Form G	Form C	Form C	Form C
FUg0010112	Form G	Form C	Form C	Form C	Form C	Form C
C5221-09-005	Form R	Form A	Form C	Form C	Form C	Form C
FB0021011	Form R+G	Form C	Form C	Form C	Form C	Form C
MeBuK / rt						
starting material		24 h	48 h	72 h	96 h	192 h
FUb0061211	Form B	Form A	Form A	Form A	Form A	Form A
FUg0010112	Form G	Form C	Form C	Form C	Form C	Form C
C5221-09-005	Form R	Form A with C admixture	Form C	Form C	Form C	Form C
FB0021011	Form R+G	Form C	Form C	Form C	Form C	Form C

ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

| 17

## Enterprise LEA system via Freeslate

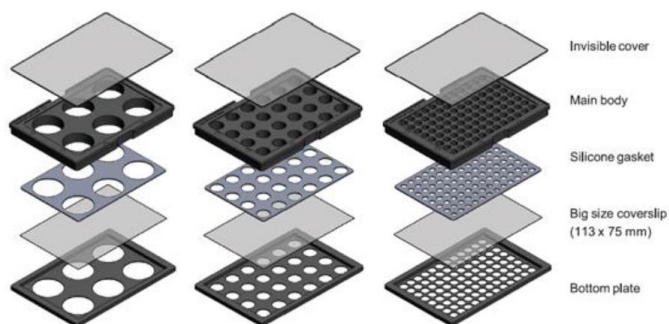


14

## MTP Screening plate

Reaction can be done in parallel onto a glass plate which then can be used  
As such for XRD and Raman spectroscopy.  
Different sizes available from 1 mL to 4 mL  
Can do all manipulation: shaking, heating, cooling, filtration and evaporation  
Using specific plate covers

Ideally used for Screening on small scale



Chemspeed Technologies Proprietary

6

## Automatizovaná příprava vzorků v praxi



**ZENTIVA**  
A SANOFI COMPANY

Roztok API  
Rozpouštědla

| 20

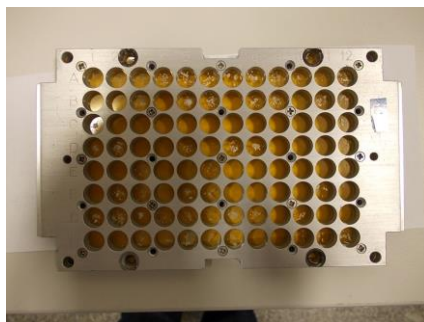
## Jednoduchá příprava vzorků pro XRPD analýzu

---

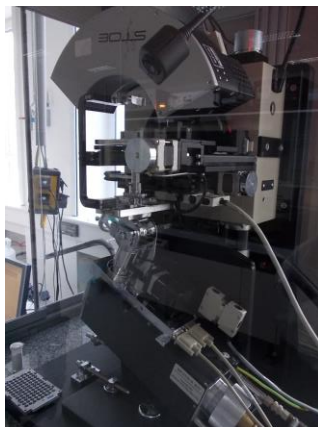


## Výsledek krystalizačního experimentu

---



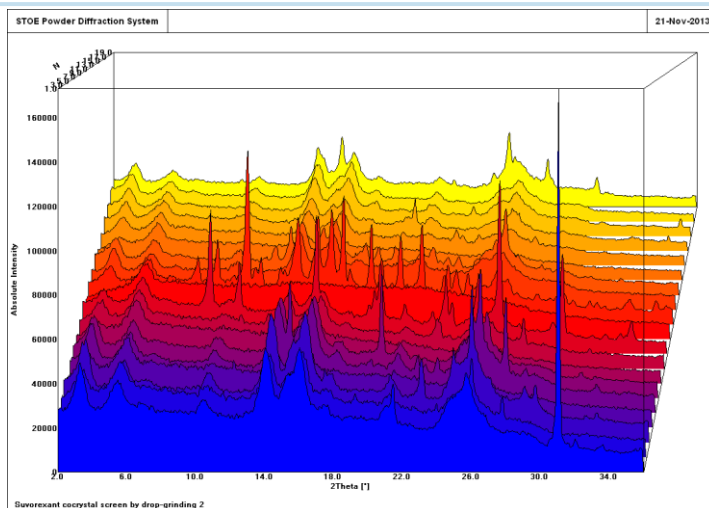
## Automatizovaná analýza pomocí XRPD



ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

| 23




## Stručný přehled výsledků



ZENTIVA  
A SANOFI COMPANY

| 24

## Integration models to match your research challenge

			
<b>Application</b>	Full automation to completely automate workflows for maximum throughput and integration with a variety of analytics	Automated Workflow where higher throughput is required	Standard assay/workflow used in many, many labs
<b>Type of Integration to Analytics</b>	<b>Physical</b> Integration to Analytics (for hands free operation)	<b>Virtual</b> Integration to Analytics (connected informatics)	<b>Optional Virtual</b> Integration to Analytics
<b>Complexity of System/workflow</b>	High	Medium	Low
<b>Profile of user</b>	Expert staff	Trained technicians	Walk-up



Flexibility & complex unit ops:  
**CM3**

Complimentary platforms

Ease-of-use & standardization;  
**CM Protégé**

## Výhody a nevýhody robotizace

### ● Nevýhody

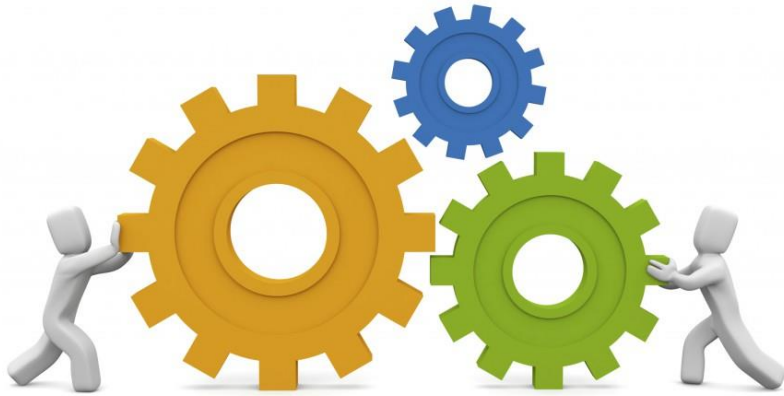
- Pořízovací cena \$\$\$
- Standardizace???

### ● Výhody

- Úspora času
- Úspora lidských kapacit
- Standardizace
- Opakovatelnost
- Nízká spotřeba aktivní substance

**Děkuji za pozornost!!**

---



<http://www.demandlab.com>