REPORTAJE

Quality by Design

Transposición rápida y exitosa a la escala de producción con el diseño de experimentos

Por Norbert Pöllinger, Glatt SL; Stefanie Feiler y Philippe Solot, AICOS Technologies SA

Quality by Design significa que un proceso tiene que estar diseñado desde su desarrollo, de manera que evite la aparición de problemas importantes en la transposición de escala o en la producción. Los expertos de la empresa Glatt SL trabajan desde hace mucho tiempo con éxito gracias a este método. Para eso, ellos cuentan con una planificación precisa de los experimentos con el software Stavex.

Por ejemplo, un producto farmacéutico ha sido desarrollado con mucho gasto. La formulación es justa y la autorización de la FDA está disponible; sin embargo, en el Scale-Up ya no se pueden conseguir los perfiles de disolución del principio activo deseados. El equipo de asistencia de Glatt se enfrenta frecuentemente a escenarios como éste. La empresa ayuda a sus clientes desde la selección de la tecnología adecuada hasta el desarrollo del proceso de producción final, como en el ejemplo descrito.

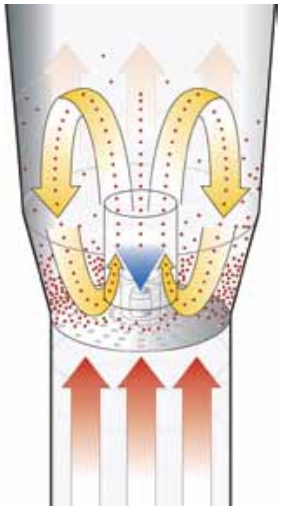

Fig. 1. Técnica de capa turbulenta Wurster para la producción de pellets de liberación modificada

En el caso del producto farmacéutico se trataba de pellets de liberación modificada. Los pellets están recubiertos mediante pulverización, con lo cual la penúltima capa guía la dinámica de disolución (Figura 1). La liberación del principio activo debería ser pulsátil y realizarse después de ocho horas. Desgraciadamente influyen muchos factores en la calidad del producto. Algunos efectos pueden ser previsibles (por ejemplo, el rendimiento o la tasa de aglomeración), pero no se puede pronosticar concretamente cómo se comportará la liberación del principio activo en función de los parámetros del proceso. Problemas frecuentes con el tratamiento de recubrimientos de liberación modificada, que como aquí están basados en dispersiones acuosas, vienen principalmente de la pegajosidad de los materiales de recubrimiento y del ajuste de la temperatura de formación del film.

El equipo de expertos de Glatt procede de manera sistemática. En conjunto, un proceso de producción debe ser diseñado de tal forma que sea reproducible y robusto ante fluctuaciones del proceso. Y para eso el proceso de transposición de escala tiene que ser tan rápido y fácil como sea posible y desarrollarse con un número de experimentos razonable. Aparte de la calidad del producto, también una manera de fabricación eficiente y económica es muy importante para una producción comercial. Por eso, Glatt da importancia a evaluar y controlar todos los problemas posibles durante el diseño del proceso, incluso para el desarrollo del producto y del proceso a pequeña escala. En caso de que sea necesario reformar algo posteriormente, el esfuerzo será mucho mayor.

Procedimiento eficaz con diseño de experimentos

En primer lugar, los límites críticos de los procesos de producción están evaluados en tests preliminares. El objetivo es poder elegir las configuraciones de los parámetros en los experimentos de optimización, de modo que todos los experimentos sean realizables. Hay algunos parámetros, como la configuración de la instalación o de las boquillas, cuyo efecto se puede estimar

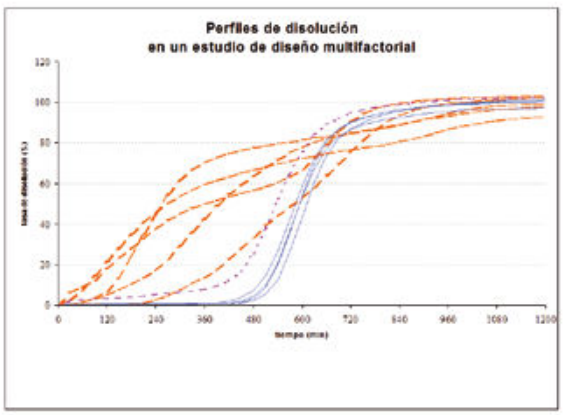

Fig. 2. Perfiles de disolución para las condiciones experimentales analizadas. Las curvas azules están situadas dentro de la especificación para la liberación pulsátil del principio activo de los pellets de liberación modificada después de 8 horas

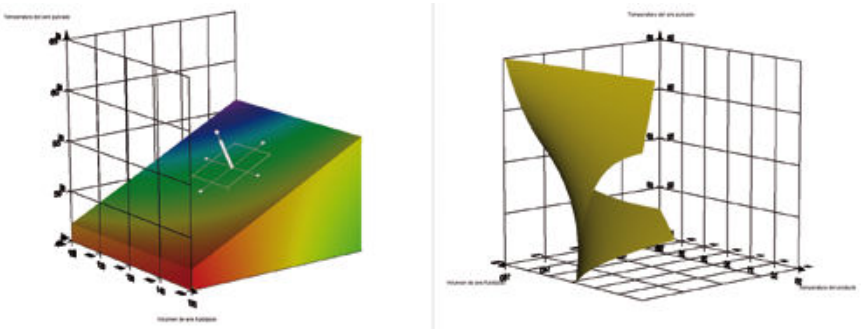

Fig 3. Gráfico en 4 dimensiones construido por Stavex. Eje x: volumen de aire fluidizado, Eje y: temperatura del producto, Eje z: temperatura del aire pulsado; la variable de respuesta "liberación después de 8 horas" está codificada por los colores. La escala de los colores va de 2% (rojo) a 65% (violeta). El valor requerido es 10%. La zona en cuestión (naranja) está reproducida separadamente a la derecha como isosuperficie de nivel

de antemano. En el caso presente quedan cuatro factores, cuya influencia en la calidad futura del producto farmacéutico es crítica y necesita un análisis detallado. El volumen del flujo de aire fluidizado influye en el lecho fluidizado del producto, y la presión de pulverización en el rendimiento y el comportamiento de aglomeración. La temperatura del aire fluidizado y el caudal de pulverización del líquido de recubrimiento influyen de nuevo en la pegajosidad de las capas de recubrimiento. Ahora hay que investigar cómo están relacionados los factores.
Para un análisis más detallado entra en juego el diseño de experimentos (Design of Experiments, en abreviatura DoE). Cuando el número de experimentos no debe aumentar sin control, una variación sistemática y simultánea de los factores de influencia sólo es posible con la asistencia de un software. A causa de la utilización fácil, de los reportes de análisis comprensibles y de la documentación clara de proyectos, Glatt ha optado por el software Stavex de la empresa AICOS Technologies. Sólo es necesario introducir las variables de respuesta y los factores, y el software propone un diseño de experimentos, en ese caso con 19 experimentos. Este pequeño diseño permite investigar la influencia de los cuatro factores junto con sus interacciones e identificar las configuraciones más adecuadas.
Cuando son posibles diferentes diseños de experimentos, Stavex los evalúa y los comenta automáticamente. El usuario simplemente puede seguir el propuesto por Stavex y elegir el diseño recomendado. Existe la posibilidad de modificar el procedimiento según sus propias prioridades.
En el ejemplo de aplicación, todas las áreas de los factores pudieron ser especificadas cuantitativamente. Sin embargo, los factores cualitativos (por ejemplo, tipo de boquilla 1 a 5) no constituyen un obstáculo para el software. Otra especialidad de Stavex es el tratamiento de los factores de mezcla, es decir, factores que tienen que acumularse a 100% o 20 mg. Stavex incluso permite una multitud de clases de mezcla, que especialmente es útil en galénica.
Restricciones prácticas, como “cuando la temperatura es más alta, se tiene que aumentar la presión de pulverización”, o factores alternativos (excipiente 1 o excipiente 2; o tamaño de lote de 35 kg y una duración de secado de uno a dos días, o un tamaño de lote de 45 kg con una duración de secado de uno a tres días) se pueden tomar en cuenta de manera muy sencilla.

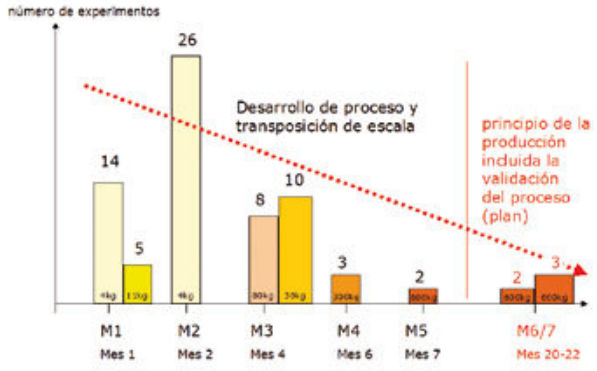

Fig 4. Esfuerzo experimental en fases differentes en un proyecto de desarrollo de procesos de Glatt. A través de la utilización temprana de diseños de experimentos especificos, se puede reducir la experimentación en escala de la producción a un mínimo

Optimización de la dinámica de disolución

Para analizar el comportamiento de disolución del principio activo de los pellets se utiliza su curva de liberación. Está caracterizada por los valores correspondientes, obtenidos después de 6, 8, 10 y 12 horas, así como el valor $t_{50\%}$. Las variables de respuesta pueden, por otro lado, estar especificadas cualitativamente. Tal magnitud cualitativa puede ser la integridad del film de recubrimiento.
Para juzgar el cumplimiento de la especificación de diferentes variables de respuesta, Stavex ofrece la posibilidad de definir una función de deseabilidad. Con ella se puede encontrar automáticamente un ajuste de compromiso óptimo. La figura 2 representa los perfiles de disolución obtenidos en diferentes condiciones experimentales. Las curvas de disolución marcadas en azul cumplen con la especificación. No obstante, el valor óptimo calculado por Stavex se puede desviar de ésto, porque otra combinación del ajuste de los factores puede llevar a un mejor comportamiento. En resumen, resulta que es una ventaja trabajar con un flujo de aire fluidizado alto y temperaturas moderadas (Figura 3). La presión de pulverización del líquido de recubrimiento no tiene un efecto considerable en la característica del producto “liberación del principio activo”. El sistema, y con esto la calidad del producto, reacciona por lo tanto sensiblemente a cambios en el ajuste de los factores.

Experimentar de manera planificada y controlada

La combinación de la experiencia y del peritaje de los desarrolladores del proceso de Glatt con un sistema eficiente de diseño de experimentos como Stavex permite una optimización del proceso rápida y eficiente. La figura 4 muestra con un proyecto típico de Glatt cómo, a través de una utilización temprana del diseño de experimentos, el proceso de transposición de escala puede ser implementado con un pequeño esfuerzo. El diseño de experimentos –la experimentación controlada y planificada–, además, lleva a un conocimiento mejor de productos y procesos. En el proyecto descrito era especialmente posible investigar y aclarar en detalle la influencia del ajuste de los parámetros sobre el comportamiento de aglomeración, como en la cinética de disolución.