Quality by Design

Passer rapidement et avec succès à l'échelle de production, grâce aux plans d'expériences

« Quality by Design » signifie concevoir un procédé dès son développement de façon à éviter l'occurrence ultérieure de problèmes majeurs, que ce soit lors de la transposition d'échelle ou en production. Le groupe d'experts de la SARL Glatt travaille depuis quelque temps avec succès selon cette méthode. Pour cela, les ingénieurs misent entre autres sur une planification précise des expériences avec le progiciel Stavex.

Dr Norbert Pöllinger,
Glatt SARL
Dr Stefanie Feiler,
Dr Philippe Solot,
AICOS Technologies SA

Un produit pharmaceutique a été développé à grands frais, la formulation est juste, même l'autorisation de mise sur le marché de la FDA est disponible et, à ce moment-là, lors de la transposition d'échelle, on ne parvient plus à obtenir les profils de dissolution du principe actif souhaités. L'équipe d'assistance de la société Glatt est maintes fois confrontée à de tels scénarios. L'entreprise assiste ses clients du choix de la technologie appropriée au développement du procédé de production définitif, comme ce fut le cas dans l'exemple décrit ici. En ce qui concerne le produit pharmaceutique, il s'agissait de pellets à libération modifiée. Ceux-ci sont enrobés par pulvérisation, sachant que l'avant-dernière couche contrôle la dynamique de dissolution (figure 1). La libération du principe actif devrait s'effectuer par impulsions après huit heures. Malheureusement, beaucoup de facteurs influent sur la qualité du produit. Quelques effets sont peut-être prévisibles (par exemple le rendement ou le taux d'agglomération), mais on ne peut pas vraiment prévoir comment la libération du principe actif se comportera en fonction des paramètres du procédé. Des problèmes fréquents lors du traitement d'enrobages à libération modifiée, qui se fondent comme ici sur des dispersions aqueuses, sont notamment liés au caractère collant des matériaux d'enrobage ainsi qu'au réglage de la température de la formation du film la plus appropriée.
L'équipe des experts de Glatt procède systématiquement. Le but est de concevoir un procédé de fabrication de sorte qu'il soit reproductible de manière fiable et aussi robuste que possible en cas de variations du procédé. Et pour cela, le processus de transformation d'échelle doit se dérouler aussi rapidement et simplement que possible – et avec un nombre d'expériences maîtrisable. Pour une production commerciale, il ne faut pas seulement prêter attention à la qualité du produit, mais aussi à disposer d'une méthode de fabrication efficace et ainsi économique. C'est pourquoi Glatt fait grand cas d'évaluer et de tester tous les problèmes possibles dès la conception du procédé, même lors du développement du produit et du procédé à petite échelle. S'il faut effectuer des modifications ultérieurement, l'effort sera beaucoup plus grand.

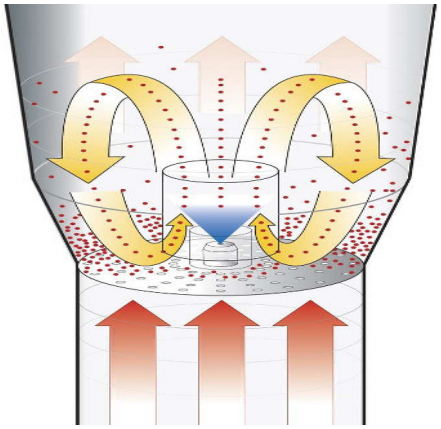

Figure 1 : Technique du lit fluidisé Wurster pour la fabrication de pellets à libération modifiée.

Une approche efficace par les plans d'expériences

Tout d'abord, les limites critiques des procédés de fabrication sont évaluées lors de tests préliminaires. Le but est de pouvoir choisir le réglage des paramètres dans les essais d'optimisation à suivre de sorte que toutes les expériences soient réalisables. Il y a quelques paramètres, comme la configuration de l'installation ou des buses, dont l'effet peut être estimé à l'avance. Toutefois, dans le cas présent, quatre facteurs subsistent, dont l'impact sur la qualité future du produit pharmaceutique est critique et exige une analyse poussée. Le volume du flux d'air fluidisé influe sur le lit fluidisé du produit et la pression de pulvérisation sur le rendement ainsi que sur le comportement d'agglomération. La température de l'air fluidisé et le débit de pulvérisation du liquide d'enrobage influent sur le caractère collant des couches d'enrobage. Il s'agit maintenant d'analyser les relations entre ces facteurs.
Pour l'analyse détaillée, les plans d'expériences (Design of Experiments, en bref DoE) entrent en jeu. Si le nombre d'expériences ne doit pas exploser, une variation systématique et simultanée de plusieurs facteurs n'est possible qu'avec l'assistance d'un logiciel. En

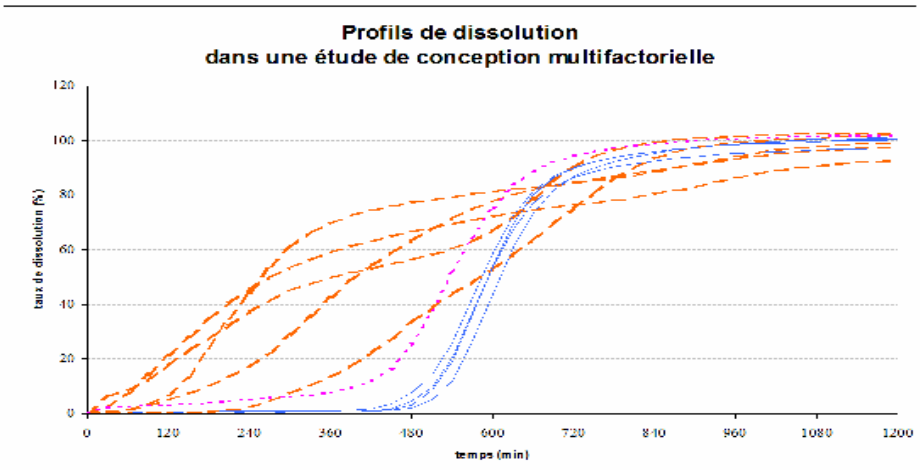

Figure 2 : Profils de dissolution pour les conditions expérimentales analysées. Les courbes bleues sont dans les limites de spécification pour la libération par impulsions du principe actif des pellets à libération modifiée après 8 heures.

raison de la simplicité d'utilisation, des rapports d'évaluation bien compréhensibles et de la documentation claire du projet, Glatt a opté pour le progiciel Stavex d'Aicos Technologies. Il faut simplement y introduire les variables de réponse et les facteurs, et le logiciel propose alors un plan d'expériences, ici avec 19 essais. Ce petit plan permet déjà d'analyser l'influence des quatre facteurs et de leurs interactions et d'identifier des réglages optimaux.
Lorsque divers plans d'expériences sont possibles, Stavex les évalue et les commente automatiquement. L'utilisateur peut simplement suivre la proposition de Stavex et choisir le plan recommandé. Il est aussi libre de s'en distancer. Ici comme en de nombreux autres endroits, il est possible de modifier la procédure selon ses propres priorités.
Dans l'application décrite, tous les domaines des facteurs purent être spécifiés quantitativement. Cependant, des facteurs qualitatifs (par exemple, type de buse 1 à 5) ne constituent pas un obstacle pour le logiciel. Une autre spécialité de Stavex est le traitement des facteurs de mélange, c'est-à-dire de facteurs dont la somme doit valoir, par exemple, 100 % ou 20 mg. Stavex autorise même plusieurs classes de mélange, ce qui est notamment utile en galénique. Des restrictions pratiques, telles « à haute température la pression de pulvérisation doit être élevée », ou des facteurs alternatifs (soit l'excipient 1, soit l'excipient 2 ; soit une taille de lot de 35 kg avec une durée de séchage d'un à deux jours, soit 40 kg avec une durée de séchage d'un à trois jours) peuvent être pris en considération très simplement.

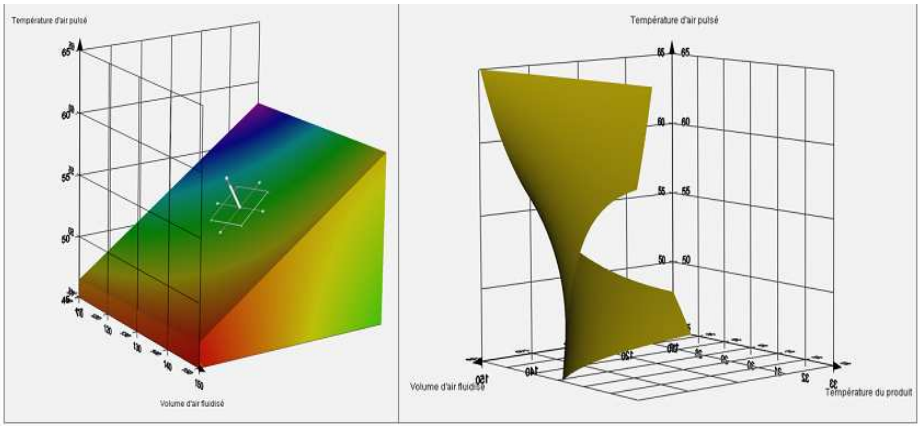

Figure 3 : Graphique à 4 dimensions construit par Stavex. Axe x : volume d'air fluidisé, axe y : température du produit, axe z : la température de l'air pulsé ; la variable de réponse « libération après 8 heures » est représentée en couleurs. L'échelle de couleur va de 2 % (rouge) à 65 % (violet). La valeur cible est de 10%. Le domaine considéré (orange) est représenté séparément à droite sous forme d'isosurface.

Optimisation de la dynamique de dissolution

Pour analyser le comportement de dissolution du principe actif issu des pellets, on utilise sa courbe de libération. Cette dernière est caractérisée par les valeurs correspondantes, obtenues après 6, 8, 10 et 12 heures, ainsi que par la valeur $t_{50\%}$. Les variables de réponse peuvent par ailleurs aussi être spécifiées qualitativement. Une telle grandeur qualitative peut être l'intégrité du film d'enrobage.
Pour juger globalement du respect des spécifications de plusieurs variables de réponse, une fonction de désirabilité peut être définie dans Stavex. Il est ainsi possible de déterminer automatiquement un réglage constituant un compromis optimal. La figure 2 représente des profils de dissolution obtenus dans diverses conditions expérimentales. Les courbes de dissolution qui respectent les spécifications sont indiquées en bleu. Toutefois, l'optimum calculé par Stavex peut être différent car une autre combinaison des réglages des facteurs peut conduire à un comportement encore meilleur. Globalement, on obtient pour le cas présenté qu'il est avantageux de travailler avec un flux d'air fluidisé élevé à des températures modérées (figure 3). La pression de pulvérisation du liquide d'enrobage n'a par contre pas d'effet notable sur la caractéristique produit « libération du principe actif ». Le système, et par là même la qualité du produit, réagissent ainsi de manière sensible aux changements du réglage des facteurs.

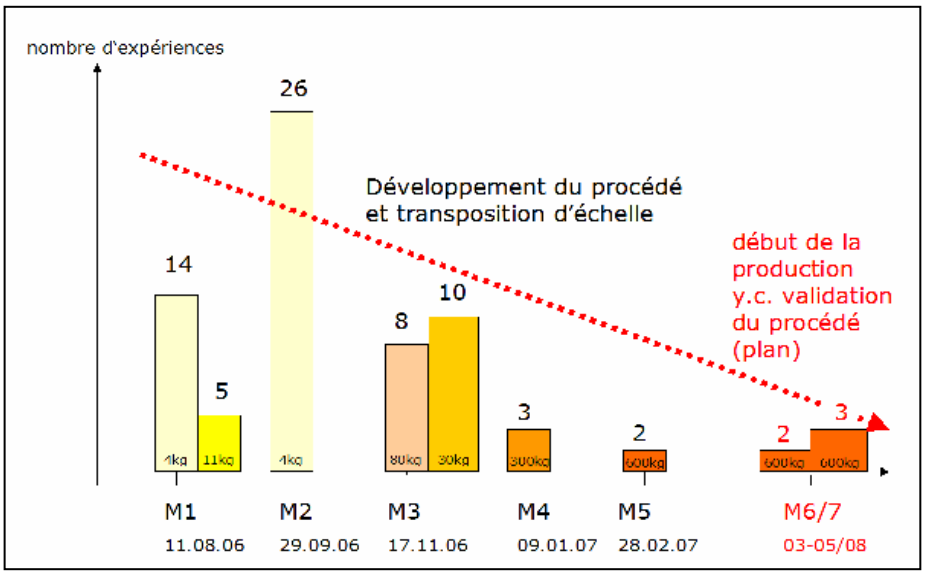

Figure 4 : Effort expérimental des diverses phases d'un projet de développement de procédé de la SARL Glatt. Par une utilisation précoce de plans d'expériences ciblés, l'expérimentation à l'échelle de la production peut être réduite au minimum.

Expérimenter de manière planifiée et contrôlée

La combinaison de l'expérience et de l'expertise des développeurs de procédés de Glatt avec un système de planification d'expériences performant tel que Stavex permet d'optimiser un procédé rapidement et efficacement. Si la qualité est déjà mise en oeuvre lors de la conception, des surprises désagréables lors de la transposition d'échelle sont évitables. La figure 4 montre, en se fondant sur un projet de Glatt, comment le processus de transposition d'échelle peut être exécuté avec un minimum d'effort en utilisant les plans d'expériences de manière précoce. La planification d'expériences, à savoir l'expérimentation contrôlée et planifiée, permet de plus d'acquérir des connaissances poussées sur les produits et les procédés. Dans le projet décrit, on put notamment analyser et clarifier en détail l'influence du réglage des paramètres sur le comportement d'agglomération ainsi que sur la cinétique de dissolution.