



## CASE STUDY

# APPLICAZIONE DEL DoE PER UNA FORMULAZIONE AD USO INALATORIO



### Scenario

Una primaria azienda farmaceutica sta sviluppando un nuovo prodotto ad uso inalatorio che utilizza un principio attivo ad alto costo e prevede l'utilizzo della tecnica innovativa di spray-drying.

### Attività PTM

PTM ha supportato il cliente durante lo sviluppo del prodotto, con attenzione particolare soprattutto alla fase di spray-drying su scala pilota, il relativo scale-up su scala industriale e la convalida di processo applicando i principi di:

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



### Bisogni

- Supporto allo sviluppo di prodotto da scala pilota a scala industriale
- Supporto alla convalida di processo



### Target

- Safety del paziente
- Compliance regolatoria
- Impatti sul business



### Obiettivi

- Studiare in modo accurato la fase di spray-drying per procedere allo sviluppo e registrazione del prodotto
- Minimizzare i costi sperimentali
- Garantire la qualità di prodotto in termini di attributi critici.
- Controllare e ridurre i tempi di sviluppo



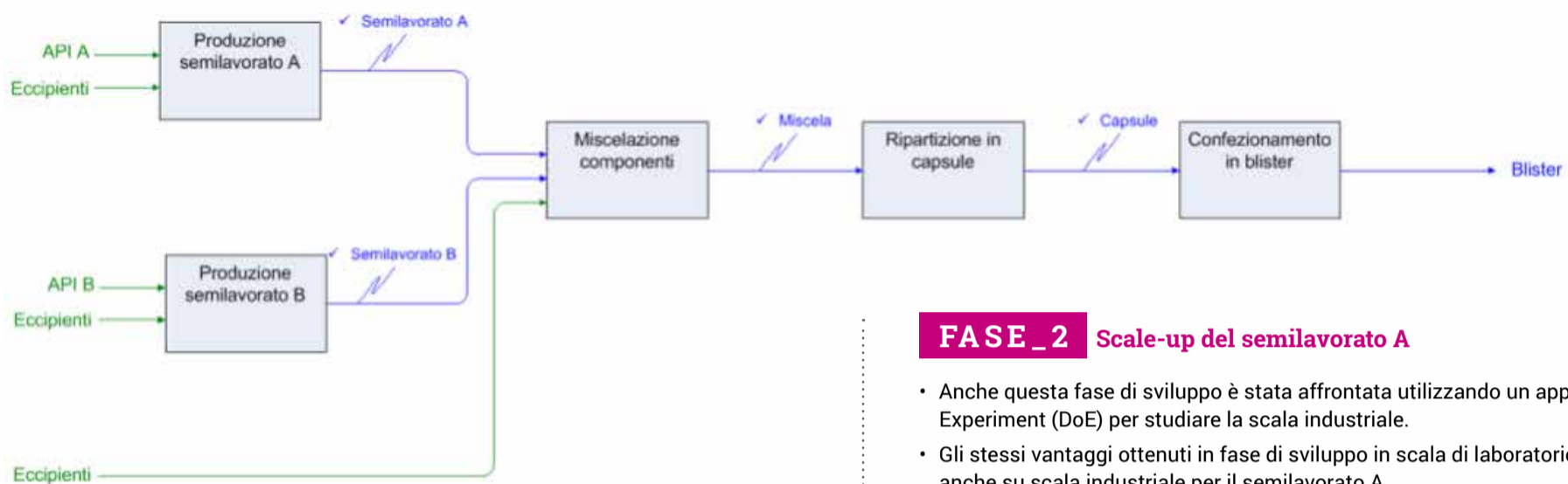
### Risultati

- Riduzione dei costi sperimentali
- Aumento della conoscenza del prodotto e del processo



## METODOLOGIA PTM

# APPLICAZIONE DEL DoE PER UNA FORMULAZIONE AD USO INALATORIO

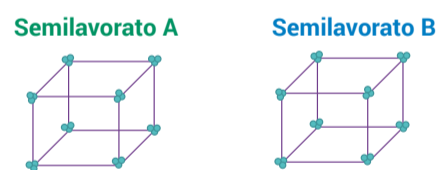


### FASE\_0 Analisi del Rischio

- L'identificazione dei parametri critici di qualità da investigare durante la fase di sviluppo, e da controllare in fase di convalida di processo, è stata supportata da una specifica analisi del rischio.
- L'analisi ha confermato che alcuni dei parametri di spray-drying sono critici per la qualità dei semilavorati A e B e quindi del prodotto, in quanto modificano gli attributi critici di qualità.
- In particolare, date le caratteristiche chimiche degli API e la natura dei semilavorati, gli attributi critici di qualità scelti sono:
  - **Water content (WC espresso in %)**;
  - **X90 particle size (µm)**.

### FASE\_1 Sviluppo su Scala Pilota

- Lo sviluppo del processo di produzione su scala pilota è stato affrontato utilizzando per entrambi i prodotti un approccio Design of Experiment (DoE).



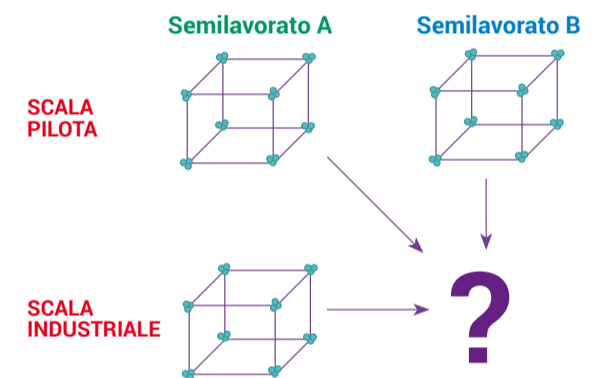
- Questa fase ha permesso di ottenere una:
  - **CARATTERIZZAZIONE DI PROCESSO**  
Osservazione della correlazione di alcuni dei parametri di processo con le caratteristiche qualitative dei semilavorati e della variabilità di processo.
  - **OTTIMIZZAZIONE DEL PROCESSO**  
Definizione dei settaggi ottimali per produrre ognuno dei due semilavorati su scala pilota.

### FASE\_2 Scale-up del semilavorato A

- Anche questa fase di sviluppo è stata affrontata utilizzando un approccio Design of Experiment (DoE) per studiare la scala industriale.
- Gli stessi vantaggi ottenuti in fase di sviluppo in scala di laboratorio, sono stati ottenuti anche su scala industriale per il semilavorato A.
- Sono stati inoltre identificati i settaggi produttivi ottimali.

### FASE\_3 Analisi dati a supporto dello scale-up del semilavorato B

- Grazie a valutazioni ingegneristiche di processo è stato possibile assumere che la differenza di scala abbia impatti simili per entrambi i semilavorati.
- Pertanto è stata realizzata una modellazione e una stima sul comportamento del semilavorato B a partire dai dati esistenti sulla scala pilota per i semilavorati A e B e sulla scala industriale per il semilavorato A.



### FASE\_4 Convalida di processo

L'intero set di dati, inclusi quelli di produzione del Semilavorato B sulla scala industriale, è stato utilizzato per creare un modello a supporto della convalida di processo producendo un numero inferiore di lotti.



## Strumenti

- **Regressione multivariata**
- **Design of Experiments (DoE)**



## Risultati

Un'accurata pianificazione degli esperimenti e una fine analisi dei dati ottenuti hanno permesso di:

- **Risparmiare diversi lotti di produzione in fase di sviluppo**, in particolare in fase 3 sul semilavorato B (riduzione 12.5%), ma anche in fase di convalida di processo
- **Ottenere un'aumentata conoscenza del prodotto e del processo** pur riducendo i costi e i tempi produttivi