

Estudi de l'espai de disseny en una reacció química mitjançant el disseny d'experiments

Design space study of a chemical reaction with design of experiments

Pere Talavera

Esteve Química. Departament d'R+D

Resum: La qualitat pel disseny (QbD, *quality by design*) aplicada al desenvolupament de processos químics és una metodologia cada cop més emprada en l'àmbit de la indústria farmacèutica. El present article en descriu l'aplicació en l'optimització d'una reacció química, per mitjà del disseny d'experiments, com una eina indispensable per poder assolir els objectius de l'estudi. A més d'optimitzar el procés, cal assegurar-ne la robustesa i, alhora, aportar el coneixement necessari per definir i justificar l'espai de treball o espai de disseny. Aquesta informació és de gran ajuda a l'hora de presentar documentació reguladora.

Paraules clau: Disseny d'experiments (DoE), qualitat pel disseny (QbD), atributs crítics de qualitat (CQA), rangs acceptables del procés (PAR), espai de disseny, avaluació del risc.

Abstract: *Quality by design applied to the development of chemical processes is an approach that is increasingly used in the pharmaceutical industry. This article describes its application in the optimization of a chemical reaction using design of experiments as a fundamental tool to achieve the goals of the study. In addition to optimizing the process, the robustness of the reaction must be ensured and all the knowledge of the process must be gathered to define and justify the design space. This information is assessed to support a regulatory submission.*

Keywords: *Design of experiments (DoE), quality by design (QbD), critical quality attributes (CQAs), process acceptable ranges (PAR), design space, risk assessment.*

Introducció

A Esteve Química, des de fa uns quants anys, ens vam plantejar com podíem desenvolupar processos de síntesi química per a la fabricació a escala industrial d'una manera ràpida i a la vegada eficient. El terme *eficiència* es refereix a una reducció significativa del temps i dels recursos emprats en recerca i desenvolupament (R+D). Al mateix temps, els estudis han d'assegurar l'èxit durant l'escalat del procés al terreny comercial i —no menys important— també han de servir de suport a l'hora de presentar la documentació a les diferents autoritats sanitàries d'àmbit internacional. En els darrers anys, els criteris d'acceptació d'un procés en el camp regulador han anat evolucionant per tal d'atorgar més pes al coneixement del procés mateix, en comptes de basar-se únicament en les dades obtingudes durant la validació del procés a escala industrial [1]. Aquesta nova aproximació és coneguda amb el concepte *qualitat pel disseny* (QbD, *quality by design*). Hi ha diferents guies que fan referència a aquesta

matèria, la primera de les quals va ser la guia ICH Q8 [2], elaborada els anys 2004 i 2005, principalment enfocada al desenvolupament farmacèutic. Posteriorment, l'any 2012 aparegué la guia ICH Q11 [3], centrada en l'àmbit de la fabricació de principis actius (API, *active pharmaceutical ingredients*). A més dels conceptes plantejats inicialment en la guia ICH Q8, aquesta segona guia també recull conceptes d'avaluació de risc i de control de qualitat, prèviament exposats en les guies ICH Q9 i Q10, respectivament [4, 5]. Per tant, es pot dir que la guia ICH Q11 vol donar resposta d'una manera holística al desenvolupament i la fabricació d'un API. Quant al procés, l'eix central de la guia es basa a identificar clarament els atributs crítics relacionats amb la qualitat del producte final (CQA, *critical quality attributes*), proporcionar una estratègia de control per a cadascun d'aquests atributs i, finalment, definir uns rangs per als diversos paràmetres del procés a fi d'assegurar que sigui robust i que proporcioni la qualitat correcta de l'API (en anglès, *process acceptable ranges*, PAR).

El fet que les noves directrius posin el focus en el coneixement del procés —dit d'una altra manera, en la informació extreta dels estudis realitzats durant el seu desenvolupament— pot semblar, *a priori*, una paradoxa davant l'objectiu de reduir els recursos de recerca i desenvolupament per projecte estudiat. Segons el nostre criteri, aquesta contradicció només s'ha pogut superar fent ús de la tecnologia existent, la qual cada

Correspondència: Pere Talavera
Esteve Química. Departament d'R+D
C. de Caracas, 17. 08030 Barcelona
Tel.: +34 932 747 490
A/e: ptalavera@eqesteve.com

cop està més refinada per tal de poder plantejar i avaluar més eficientment els estudis d'R+D. Entre les eines usades per a aquest estudi, cal destacar un multireactor que va permetre dur a terme alhora i de manera independent deu reaccions, i un UPLC-MS amb el qual es van poder avaluar les mostres en temps d'anàlisi molt curts combinant detecció ultraviolada i de masses. Una altra eina d'importància cabdal en aquest estudi va ser el programari de disseny d'experiments (DoE, *design of experiments*) [6-10]. El DoE, a diferència del que seria l'aproximació tradicional d'explorar cadascuna de les variables separatament, d'una en una, consisteix en una metodologia estadística que permet explorar l'espai de treball d'una manera òptima avaluant tantes dimensions com variables estudiades hi hagi. En uns casos determinats és possible arribar a avaluar les interaccions que hi poden haver entre les variables estudiades. D'altra banda, també s'avaluen de manera simultània i sense cap cost experimental addicional les respostes proposades en l'estudi (com ara puresa, contingut d'impureses i rendiment). A l'hora d'aplicar el DoE, se'n pot plantejar l'ús de dos tipus principals: els dissenys factorials no fraccionats i els dissenys factorials fraccionats. Pel que fa als primers, exploren totes les combinacions possibles entre paràmetres amb una resolució màxima (és a dir, es pot arribar a determinar la contribució de cada factor i de totes les possibles interaccions entre factors per a cada resposta plantejada) i són especialment útils a l'hora d'optimitzar processos. Quant als dissenys factorials fraccionats, economitzen el nombre d'experiments que cal dur a terme a canvi de sacrificar una part de la informació que s'obté de l'estudi (és a dir, es comença per sacrificar les interaccions entre tres o més factors i, a mesura que es redueix la ràtio entre el nombre d'experiments realitzats i els factors estudiats, es va perdent informació pel que fa a les interaccions entre dos factors, o, fins i tot, es poden arribar a confondre els efectes entre paràmetres). El concepte que defineix el nivell de la informació que es pot extreure d'un DoE s'anomena *resolució*. Els dissenys factorials fraccionats són útils per a l'escombratge de variables, mentre que els de resolució més baixa ho són per a estudis de robustesa en què, per exemple, es poden arribar a verificar set factors en només vuit experiments.

En aquest article es descriu el desenvolupament del procés que segueix Esteve Química aplicant la QbD i utilitzant l'eina DoE per tal d'estudiar la preparació d'un intermediari clau —el 4050— dins la ruta de síntesi d'un principi actiu determinat (vegeu la figura 1).

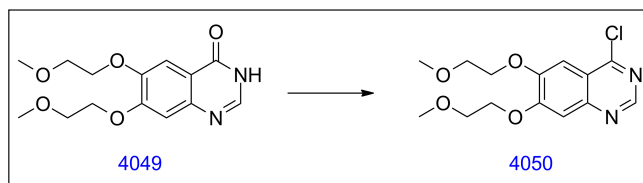


FIGURA 1. Síntesi de l'intermediari 4050. Elaboració pròpia.

Objectius

La preparació de l'intermediari 4050 es basa en la cloració de la 4-quinazolona 4049 per tal d'obtenir la 4-cloroquinazolona corresponent, el 4050. Tot i que la reacció química necessària per dur a terme la cloració és força coneguda [11, 12], aquesta transformació, a causa de la naturalesa del substrat 4049, pot arribar a desencadenar diferents productes secundaris que —tal com s'explicarà més endavant— són difícils de purificar mitjançant procediments estàndard a escala productiva.

Els objectius principals d'aquest estudi se centren a trobar unes condicions de reacció que permetin assolir una conversió elevada del material de partida en un temps de reacció mínim i que a la vegada siguin prou robustes per mantenir un grau d'impureses acceptable per al procés. Dit d'una altra manera, es tracta de definir un espai de disseny segons l'aproximació QbD.

És important remarcar que el procés assolit ha de ser robust des del punt de vista de la qualitat, és a dir, cal evitar que petites variacions en les condicions de reacció —incloent-hi el temps de reacció— puguin ocasionar increments en la proporció d'impureses no acceptables per al procés.

Selecció de les condicions de reacció

Les condicions de reacció, a l'hora de dur a terme la cloració de quinazolones, es poden agrupar en funció del reactiu sintó de clor. Els reactius més populars són el clorur de fosforil (POCl_3), el clorur de tionil (SOCl_2), el clorur d'oxalil (COCl_2), i, fins i tot, el tetraclorur de carboni (CCl_4).

L'escombratge experimental dut a terme als nostres laboratoris es va focalitzar en els dos primers reactius, atesa la seva millor aplicabilitat a escala industrial des dels punts de vista econòmic i mediambiental.

Inicialment es van explorar les condicions de reacció emprant clorur de fosforil, una amina terciària com a base —trietilamina (TEA) o bé diisopropiletilamina (DIPEA)— i diferents dissolvents —des de toluè fins a clorur de metilè (DCM), passant per tota una sèrie de dissolvents polars apròtics. Les millors condicions s'obtingueren emprant DIPEA i toluè. Per tal d'assolir una bona conversió en un temps de reacció raonable, fou necessari escalfar la reacció fins al voltant dels 60 °C. A temperatures més baixes s'observava un estancament de la reacció, i a temperatures més altes s'incrementava el contingut en impureses.

Es va dur a terme un estudi similar emprant clorur de tionil i dimetilformamida (DMF) per tal d'obtenir la corresponent salt d'imini, clorur de *N,N*-dimetilimini, més coneguda com a *reactiu de Vilsmeier* [13]. La major reactivitat d'aquest reactiu permeté reduir la temperatura de reacció i, en conseqüència, millorar el perfil d'impureses del cru de reacció obtingut. Les millors condicions s'assoliren emprant clorur de metilè com a dissolvent a la temperatura de reflux, 40 °C. Com que no s'observaren diferències entre l'ús de TEA o DIPEA, s'escollí TEA a causa del seu cost econòmic més baix. A la taula 1 es recullen les principals condicions assajades i els millors resultats obtinguts.

TAULA 1. Resum de l'escombratge de reaccions. Elaboració pròpia.					
Agent clorant	Base	Dissolvent	Temperatura (°C)	4049 residual* (%)	Contingut total d'impureses** (%)
POCl ₃	DIPEA	DCM	reflux	0,6	11,9
POCl ₃	DIPEA	toluè	60	1,7	3,8
POCl ₃	DIPEA	toluè	100	0,6	5,5
SOCl ₂ /DMF	TEA	DCM	20	22,6	1,4
SOCl ₂ /DMF	TEA	DCM	reflux	1,7	0,8

* Temps de reacció fins al no avenç (6-8 h); ** contingut total d'impureses: 100 – 4049 (%) – 4050 (%).

A partir d'aquest moment es va decidir optimitzar les condicions de reacció en què s'emprava clorur de tionil.

Optimització de les condicions de reacció

En aquesta fase del procés es va fixar com a objectiu estudiar els factors que afectaven la conversió de la reacció i la forma-

ció d'impureses i, també, com es modulava aquest efecte segons les condicions experimentals.

Abans del plantejament d'un DoE d'optimització, es van dur a terme proves preliminars complementàries a les d'escombratge —exposades a l'apartat anterior— per tal d'intentar reduir el nombre de variables per estudiar (d'aquesta manera es redueix considerablement la qualitat d'experiments que cal aplicar al disseny i, en cas d'emprar dissenys factorials fraccionats, s'evita disminuir la resolució del disseny). Realitzant aquestes proves es va poder fixar la temperatura de reacció a reflux del clorur de metilè. Clarament, es va veure que l'aportació de calor a la reacció era imprescindible per assolir una conversió correcta en un temps raonable. També es va observar que el volum de dissolvent no semblava rellevant per al curs de la reacció dins un rang força ampli, que podia variar entre els 6 mL/g i els 10 mL/g de 4049. D'altra banda, aquestes proves van indicar que quantitats estequiomètriques, o bé superiors, de DMF milloraven significativament la conversió de la reacció, tot i que, segons el mecanisme de reacció, es podria considerar que la DMF actua de manera catalítica. Una possible explicació podria estar relacionada amb temes de solubilitat del material de partida. Per contra, es va veure que quantitats baixes, no estequiomètriques, de base (TEA) afavorien la puresa de la mescla de reacció. Aquest efecte no era gaire clar, però sens dubte es va considerar la necessitat d'estudiar-lo amb més atenció. Finalment, es va observar la importància d'emprar quantitats elevades de clorur de tionil (2 o més equivalents molars), per tal d'aconseguir conversions de reacció raonables.

Amb aquesta informació, es va plantejar un DoE per tal d'optimitzar els tres factors següents:

- DMF: entre 1 i 2 equivalents molars,
- TEA: entre 0,2 i 1 equivalents molars,
- SOCl₂: entre 2 i 3 equivalents molars.

Com a respostes del disseny, es van plantejar:

- contingut de 4049 al cap de 2 hores,
- contingut total d'impureses al cap de 2 hores,
- contingut de 4049 al cap de 6 hores,
- contingut total d'impureses al cap de 6 hores,

entenent com a contingut total d'impureses la fórmula 100 – 4049 (%) – 4050 (%).

TAULA 2. Disseny d'experiments d'optimització lineal. Elaboració pròpia.

Experiment	DMF (equivalents molars)	TEA (equivalents molars)	SOCl ₂ (equivalents molars)	4049 residual al cap de 2 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 2 h (%)	4049 residual al cap de 6 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 6 h (%)
1	1	0,2	2	33,57	1,11	15,4	1,53
2	2	0,2	2	18,56	1,07	8,93	0,90
3	1	1	2	43,28	1,00	0,86	0,95
4	2	1	2	6,73	1,00	0,83	1,09
5	1	0,2	3	18,86	1,15	6,28	1,13
6	2	0,2	3	8,26	1,03	4,58	1,07
7	1	1	3	16,40	0,91	0,51	1,09
8	2	1	3	2,09	1,17	0,79	1,21
9	1,5	0,6	2,5	3,47	0,99	1,39	1,08
10	1,5	0,6	2,5	3,24	1,08	3,39	1,20

Amb aquestes dades es va plantejar un disseny lineal a dos nivells, factorial no fraccionat; és a dir, un disseny amb la màxima resolució per tal de poder avaluar no només l'efecte dels factors, sinó també les possibles interaccions entre ells.

A la taula 2 es mostren els experiments realitzats en aquest primer disseny i els resultats obtinguts.

Un cop realitzades les proves, es van analitzar els resultats amb l'ajuda del programari de DoE. A la figura 2 es mostra la distribució de les respostes davant de les rèpliques (experiments 9 i 10).

Cal destacar que, en general, es va obtenir un bon ajust de les dades experimentals segons el model de regressió lineal. Per a totes les respostes s'aconseguien valors acceptables de R^2 , és a dir, entre 0,5 i 1. Per contra, la capacitat de predicció del model va ser moderada, ja que va estimar la quantitat de 4049 residual al cap de 2 h i 6 h. Tanmateix, tal com s'observa a la figura 2, els resultats dels punts centrals pel que fa a la quantitat residual de 4049 es troben en un dels extrems de la distribució de resposta. Aquest fet indica que hi pot haver curvatura en la resposta. Quant a la capacitat del model per estimar el contingut d'impureses, ha estat nul·la tant al cap de 2 h com de 6 h. En aquest cas, no s'observa una falta d'ajust

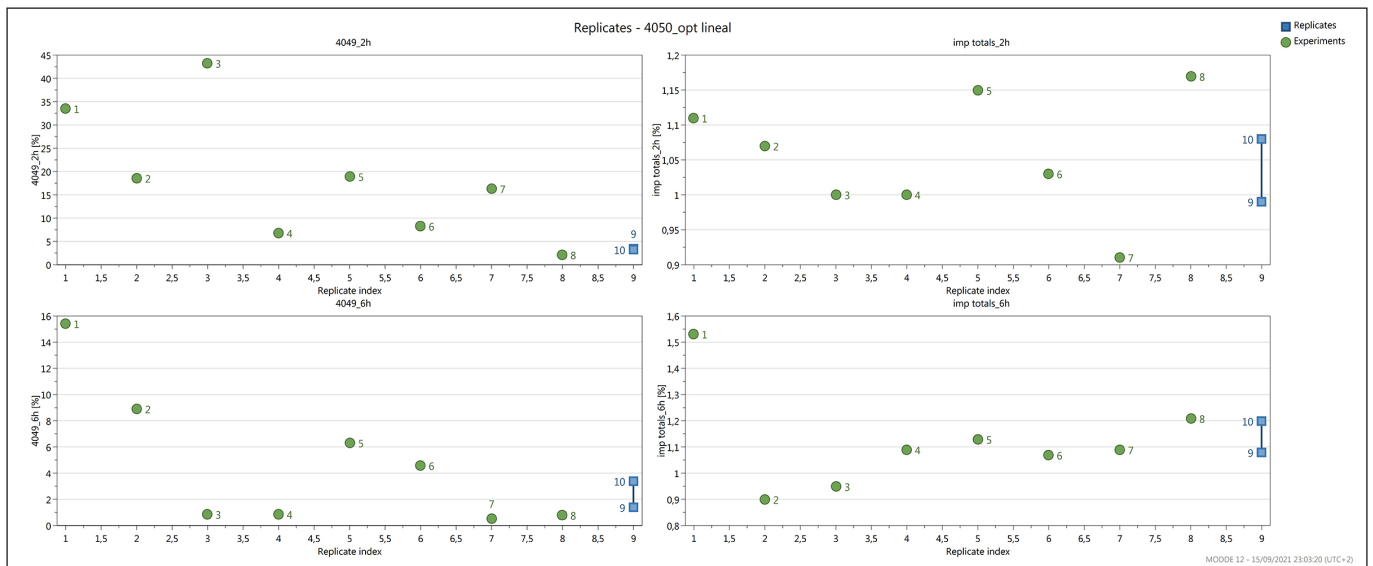


FIGURA 2. Distribució de la resposta segons el model d'optimització lineal. Elaboració pròpia.

TAULA 3. Resum ANOVA. Elaboració pròpia.		
Resposta	R^2	Valor p^*
4049 al cap de 2 h	0,656	0,024
Contingut total d'impureses al cap de 2 h	0,572	0,141
4049 al cap de 6 h	0,839	0,009
Contingut total d'impureses al cap de 6 h	0,551	0,161

* Quan $p > 0,05$, el model no és significatiu.

de les dades segons l'anàlisi de la variància (ANOVA), fet que porta a concloure que, dins el rang de treball estudiat per a cada factor, no hi ha cap contribució rellevant que afecti el contingut d'impureses (vegeu la taula 3).

A la figura 3 es mostra el resum de la contribució dels factors per a cada resposta. El sentit i la intensitat de l'efecte es representen a les barres de color verd, i la desviació estàndard s'indica a les línies en forma de T (quan aquestes línies travessen l'eix de les x , l'efecte no és significatiu).

Per tal de millorar l'ajust de les dades (sobretot, per al temps de conversió al cap de 2 h), es va plantejar ampliar el model actual a un model quadràtic, a tres nivells. És a dir, es va proposar augmentar el nombre d'experiments que calia realitzar dins de la mateixa àrea d'investigació. El nou model escollit va ser un model compost centrat a les cares. A la figura 4 es recullen els experiments realitzats prèviament (punts negres,

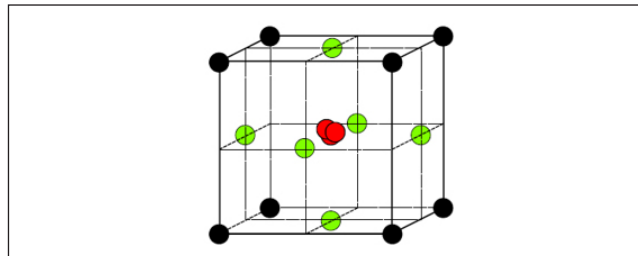


FIGURA 4. Espai de disseny per a tres factors compost centrat a les cares. Elaboració pròpia.

més els punts centrals en vermell) i els experiments nous (situats al centre de cadascuna de les sis cares del cub, representats de color verd). Aquests sis nous experiments es mostren a la taula 4.

Un cop obtingudes les dades del model quadràtic, es van ajuntar amb les dades del model lineal (taula 2) i es van tornar a avaluar estadísticament amb l'ajuda del programari de DoE. L'anàlisi va mostrar que el nou model millorava significativament l'ajust de les dades, especialment en les respostes en què es monitora el percentatge residual de 4049, tant al cap de 2 h com de 6 h, en què la R^2 es troba en tots dos casos entre 0,8 i 1. La millora del model gràcies als factors quadràtics es posà de manifest sobretot per la contribució del terme quadràtic del factor quantitat de TEA a un temps de reacció de 2 h (vegeu el resum de la contribució dels factors a la figura 5). D'altra banda, es va ratificar l'absència de factors rellevants sobre el percentatge d'impureses tant al cap de 2 h com de 6 h.

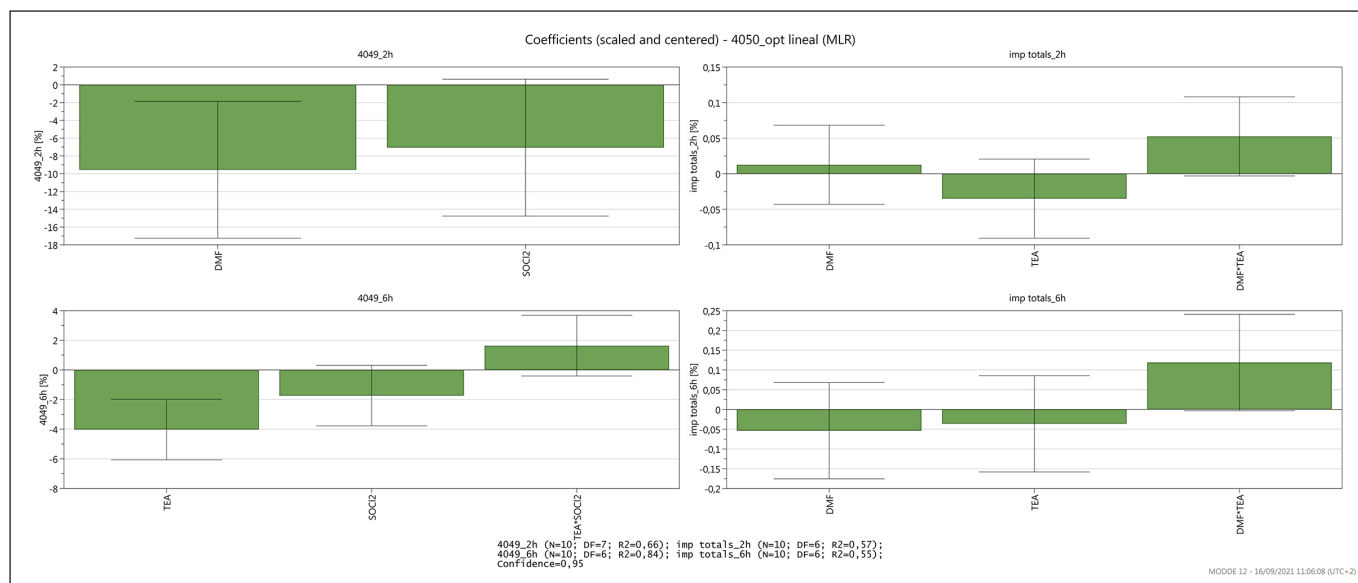


FIGURA 3. Contribució dels factors segons el model d'optimització lineal. Programari Modde v12.

TAULA 4. Disseny d'experiments d'optimització, punts addicionals (representats de color verd a la figura 4). Elaboració pròpia.

Experiment	DMF (equivalents molars)	TEA (equivalents molars)	SOCI ₂ (equivalents molars)	4049 residual al cap de 2 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 2 h (%)	4049 residual al cap de 6 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 6 h (%)
11	1	0,6	2,5	7,11	1,07	1,12	0,94
12	2	0,6	2,5	2,4	1,06	1,81	1,05
13	1,5	0,2	2,5	15,03	0,89	5,92	0,95
14	1,5	1	2,5	9,01	0,98	0,7	1
15	1,5	0,6	2	7,15	0,86	2,33	1,01
16	1,5	0,6	3	2	0,92	1,27	1,09

Gràcies a la bona capacitat de predicció aconseguida quant al seguiment de 4049 –material de partida residual– es van extreure els mapes de resposta dins l'espai estudiat (vegeu les figures 6 i 7).

A partir de l'espai de resposta obtingut, es va concloure que el valor òptim dels factors estudiats, en equivalents molars, era 1,5 de DMF, 0,8 de TEA i 2,5 de clorur de tionil. Amb aquestes condicions, es podria assolir la conversió desitjada en un màxim de dues hores.

Atributs crítics de qualitat

En paral·lel amb el disseny d'experiments d'optimització exposat a l'apartat anterior, es van elucidar les principals impureses observades durant la reacció de cloració. Dins l'estudi d'estratègia de control que s'ha mencionat a la introducció, es va posar un èmfasi especial en aquelles impureses que no s'eliminaven fàcilment a les etapes posteriors

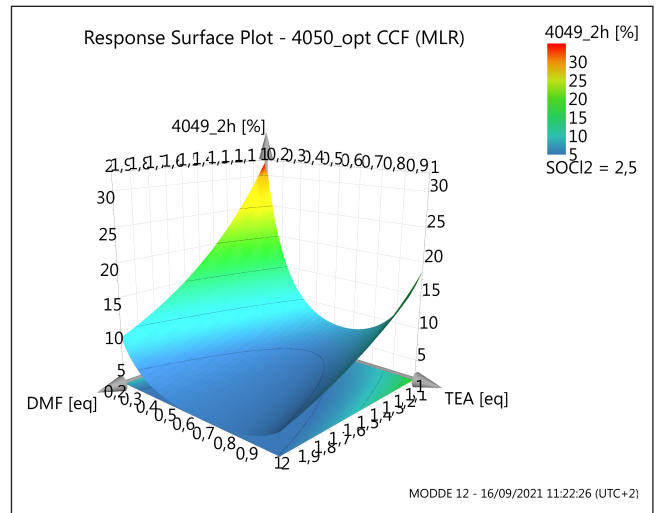


FIGURA 6. Mapa de resposta segons la quantitat de 4049 al cap de 2 h a partir del model d'optimització quadràtic. Programari Modde v12.

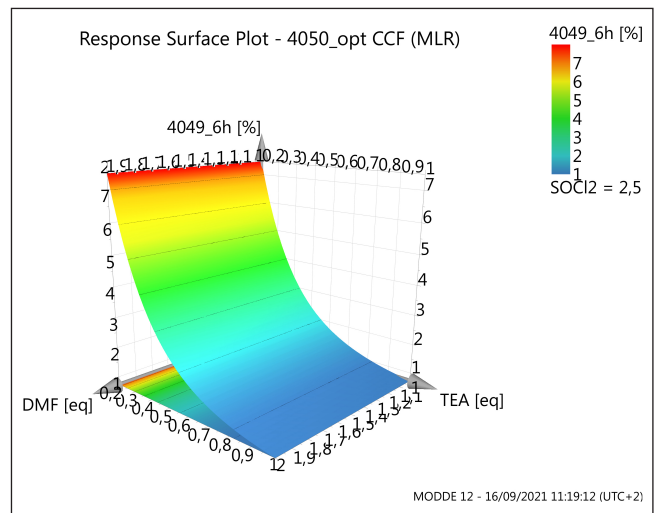


FIGURA 7. Mapa de resposta segons la quantitat de 4049 al cap de 6 h a partir del model d'optimització quadràtic. Programari Modde v12.

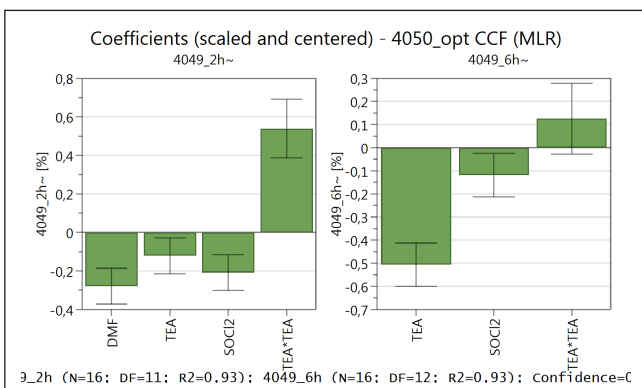


FIGURA 5. Contribució dels factors segons el model d'optimització quadràtic. Programari Modde v12.

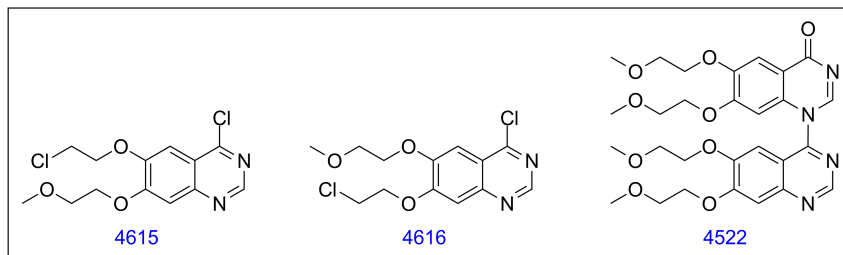


FIGURA 8. Impureses principals de 4050. Elaboració pròpia.

del procés. Aquestes impureses primerament es van poder identificar mitjançant cromatografia líquida amb detecció de masses (LC-MS) i, posteriorment, es van preparar de manera sintètica —l'estructura es va poder confirmar per mitjà de ressonància magnètica nuclear (RMN) (vegeu la figura 8).

El seguiment d'aquestes impureses al llarg de la síntesi fins al producte final va posar de manifest la importància de mantenir-les a nivells baixos, atès que la seva purga durant la síntesi era força petita. A causa d'això, aquestes impureses es van etiquetar com a atributs crítics de la qualitat.

En concret, per al procés optimitzat en què s'empra clorur de tionil, es va veure que el contingut en impureses 4615 i 4616 era negligible i únicament calia estudiar i controlar el contingut a la 4522.

Definició dels rangs de treball acceptables

Arribats a aquest punt de l'estudi, l'objectiu ja no era tant extreure informació del procés, sinó més aviat provar-ne la robustesa, no solament per als factors més rellevants del procés —els factors optimitzats prèviament—, sinó també per als altres que requereixen control en el procés industrial. Per tant, es va plantejar un nou disseny d'experiments en què es van afegir els factors de volum de dissolvent —DCM— i temperatura de reacció:

- DMF: entre 1 i 2 equivalents molars,
- TEA: entre 0,6 i 1 equivalents molars,
- SOCl_2 : entre 2 i 3 equivalents molars,
- DCM: entre 6 i 10 mL/g de 4049,
- temperatura de reacció: 35 °C i reflux (40 °C).

Com a respostes del disseny, es va afegir el percentatge de la impureza 4522, identificada prèviament com a atribut crític de la qualitat. Totes les respostes es van monitorar a 2 h, com a temps de reacció estimat, i també a 5 h, per verificar l'estabilitat/robustesa del procés al llarg del temps:

- contingut de 4049 al cap de 2 hores,
- contingut total d'impureses al cap de 2 hores,
- contingut de 4522 al cap de 2 hores,
- contingut de 4049 al cap de 5 hores,
- contingut total d'impureses al cap de 5 hores,
- contingut de 4522 al cap de 5 hores,

entenen com a contingut total d'impureses la fórmula $100 - 4049 (\%) - 4050 (\%)$.

Per tal d'assolir aquest objectiu, es va plantejar un disseny factorial fraccionat lineal i de resolució mínima, on s'avaluen els cinc factors en només vuit experiments, més les rèpliques (vegeu la taula 5).

Abans de l'anàlisi estadística de les dades, revisant els resultats que es mostren a la taula 5 es pot destacar que en les condicions centrals de l'experiment s'assoleix la conversió desitjada al cap de 2 h, i l'increment de les impureses —incloent-hi la 4522— de les 2 h a les 5 h és mínim. Aquests dos fets eren els objectius principals de l'estudi. Seguidament, amb l'ajuda del programari de DoE, es van avaluar les respostes i s'obtingué un model raonable per a totes les respostes en què la R^2 es trobava entre 0,5 i 1. Pel que fa a la contribució dels diferents factors en cada resposta, l'anàlisi mostrarà els resultats següents:

- Quantitat de 4049 residual: dins el rang estudiat, únicament s'observà una contribució rellevant de la quantitat de TEA i, en menor grau, de la temperatura de reacció. En aquest cas, es va veure que la quantitat de TEA és el factor que pena-

TAULA 5. Disseny d'experiments PAR. Elaboració pròpia.

Experiment	DMF (equivalents molars)	TEA (equivalents molars)	SOCI2 (equivalents molars)	DCM (mL/g 4049)	Temperatura de reacció (°C)	4049 residual al cap de 2 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 2 h (%)	4522 al cap de 2 h (%)	4049 residual al cap de 5 h (%)	4522 al cap de 5 h (%)	Contingut total d'impureses al cap de 5 h (%)
1	1	0,6	2	10	40	6,66	1,56	0,63	1,88	1,56	0,78
2	2	0,6	2	6	35	4,55	1,35	0,45	4,09	1,5	0,59
3	1	1	2	6	40	2,74	1,63	0,52	1,05	1,83	0,6
4	2	1	2	10	35	3,63	1,16	0,26	1,24	1,2	0,29
5	1	0,6	3	10	35	4,19	1,11	0,36	3,51	1,36	0,4
6	2	0,6	3	6	40	2,99	1,32	0,33	2,88	1,4	0,44
7	1	1	3	6	35	9,4	1,26	0,28	0,93	1,38	0,31
8	2	1	3	10	40	1,04	1,15	0,19	1,01	1,12	0,2
9	1,5	0,8	2,5	8	37,5	1,45	1,26	0,31	1,18	1,29	0,34
10	1,5	0,8	2,5	8	37,5	1,28	1,26	0,32	1,13	1,22	0,33

litzava l'avenç de la reacció d'una manera més important (vegeu la figura 9).

– Contingut total d'impureses: de la mateixa manera que en els dissenys d'optimització anteriors, no es va arribar a apreciar una interacció significativa entre les respostes i els factors dins del rang estudiat. Atès que totes les respostes presentaven un grau d'impureses acceptable per al procés, els rangs dels factors estudiats es podrien considerar com a vàlids tant a 2 h com a 5 h de temps de reacció.

– Quantitat de 4522: per a aquesta resposta sí que s'observà una contribució rellevant dels factors TEA i clorur de tionil, tant a 2 h com a 5 h. En tots dos casos, com menys quantitat de reactius més s'afavoria la formació de la impuresa 4522, fet lògic des del punt de vista químic ja que el 4522 és una

impuresa de tipus dímer a conseqüència de la reacció entre el material de partida 4049 i el producte 4050. El mapa de resposta per a aquesta impuresa al cap de 5 h es mostra a la figura 10.

A partir de la informació disponible, tant de l'evolució de 4049 com de 4522 en les etapes posteriors del procés, es va fixar com a límit acceptable d'aquests compostos en la mescla de reacció de formació de 4050 un 3,5% de 4049 i un 0,7% de 4522. Seguidament, a partir d'aquestes dades, el programari de DoE va permetre realitzar una avaluació de risc per tal de determinar l'àrea acceptable de treball o espai de disseny. Dins d'aquesta àrea, la probabilitat d'errada (és a dir, de no compliment dels límits prèviament establerts quant al percentatge residual de 4049 i percentatge de 4522) és inferior a l'1%. Vegeu a la figura 11 una mostra d'aquest espai de

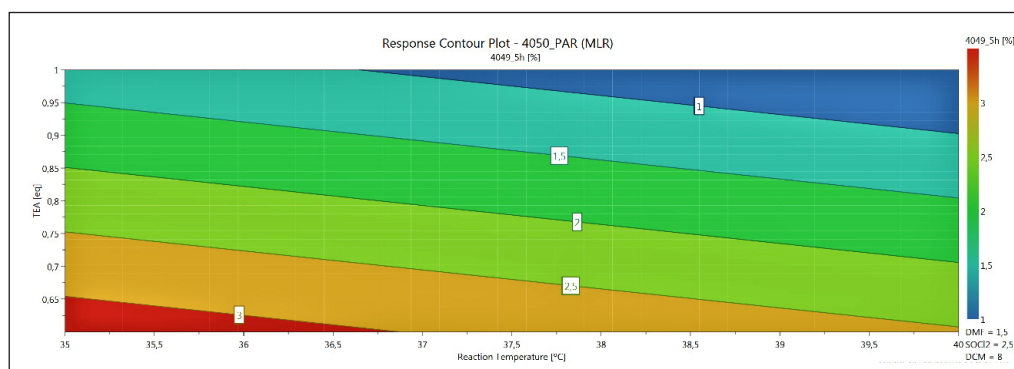


FIGURA 9. Mapa de resposta de la impuresa 4049 al cap de 5 h segons un estudi PAR. Programari Modde v12.

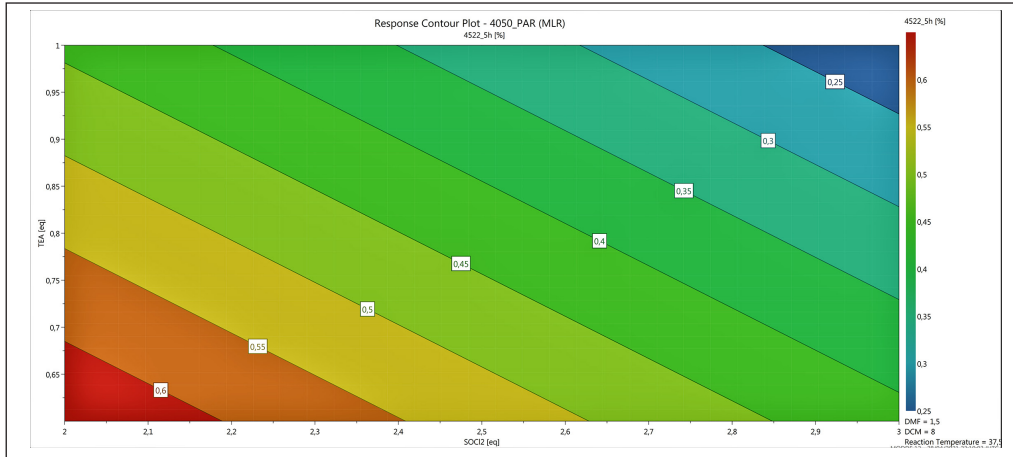


FIGURA 10. Mapa de resposta de 4522 al cap de 5 h segons un estudi PAR. Programari Modde v12.

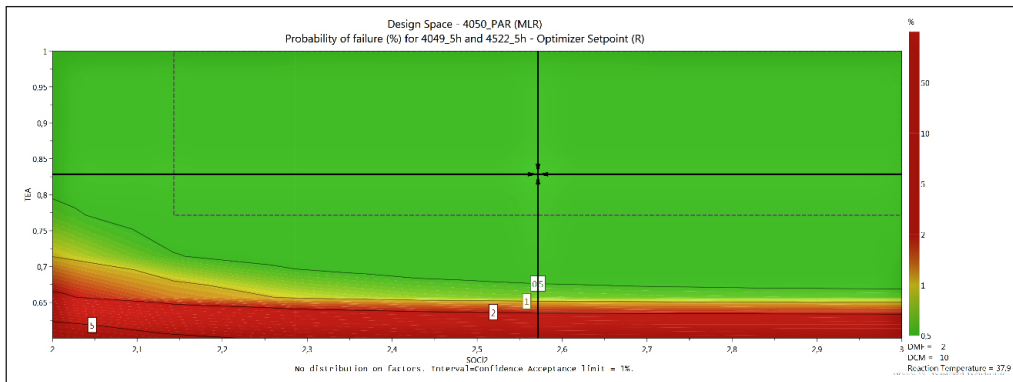


FIGURA 11. Espai de disseny al cap de 5 h segons un estudi PAR. Programari Modde v12.

disseny segons la variació de TEA i clorur de tionil, en què les fletxes negres indiquen el punt òptim de treball.

Aquest espai de disseny és en realitat un hiper-cub de forma irregular que varia segons les condicions de reacció. La figura 12 presenta un resum d'aquest hiper-cub per als tres paràmetres que van mostrar rellevància en les respostes. La resta de paràmetres es poden considerar acceptables en tot el rang estudiat.

Un cop finalitzada l'anàlisi de dades, es concloué l'estudi fixant el rang acceptable de treball per a cada paràmetre ava-

luat. En el cas de la temperatura de reacció, s'escull treballar a reflux (valor superior del rang), per tal de facilitar-ne el control a la planta de producció:

- DMF: 1,5 equivalents molars (PAR: 1-2),
- TEA: 0,83 equivalents molars (PAR: 0,77-1),
- SOCl_2 : 2,3 equivalents molars (PAR: 2,1-3),
- DCM: 8 mL/g de 4049 (PAR: 6-10),
- temperatura de reacció: *set point* reflux (PAR: 35 °C-reflux).

Design space hypercube					
Factor	Setpoint	Role	Hypercube low edge	Hypercube high edge	Hypercube range
Reaction Temperature	37,8571	Free	35	40	
SOC12	2,57143	Free	2,14286	3	
TEA	0,828571	Free	0,771429	1	

FIGURA 12. Espai de disseny o hiper-cub obtingut segons l'estudi PAR. Programari Modde v12.

Conclusions

Aquest article descriu una metodologia per treballar una reacció química des de l'aproximació anomenada *qualitat pel disseny* (QbD, *quality by design*). Aquesta proposta es fonamenta en tres punts principals, mitjançant l'ús del disseny d'experiments (DoE, *design of experiments*):

En primer lloc, l'optimització ràpida del procés. El fet d'utilitzar el DoE permet dur a terme alhora un conjunt de proves, de manera que es pot treballar en paral·lel amb l'ús d'un multi-reactor. Això no seria possible seguint l'aproximació tradicional, en què s'intenta optimitzar una variable a la vegada i en què a nivell de laboratori es treballa prova a prova (és a dir, només es pot planificar la prova següent un cop s'han extret les conclusions de la prova anterior).

D'altra banda, també és important destacar que es van assolir unes condicions de procés finals que s'allunyen del que *a priori* hi ha establert a la literatura a l'hora d'emprar el reactiu de Vilsmeier (és a dir, clorur de tionil i base en quantitat estequiomètrica o superior i DMF en quantitats catalítiques). Les noves condicions només es van poder aconseguir a partir de l'ús del DoE, en què es van tenir en compte les possibles interaccions entre les diferents variables que intervenen en la reacció.

En segon lloc, l'avaluació de la robustesa del procés. La metodologia inclou una anàlisi de risc que combina les diferents variables que afecten als atributs crítics de la qualitat, fet que acaba definint uns rangs acceptables de treball (PAR). La combinació d'aquests rangs defineix l'espai de treball (*design space*). Les variacions en les condicions del procés, dins d'aquest espai, queden justificades sense que calgui dur a terme cap investigació addicional.

I, finalment, la presentació d'un dossier (*drug master file*) a les autoritats sanitàries pertinents. El fet que la metodologia estigui alineada amb les guies actuals facilita la interpretació de les dades per part dels reguladors i, en conseqüència, accelera l'acceptació del dossier.

Agraïments

L'autor vol mostrar el seu agraïment a tots els companys que han participat en aquest projecte, molt especialment, a Jesús Escàriz, per la tasca experimental; a la doctora Elisabet

Bermudo, pel suport analític, i al doctor Jordi Redondo, per l'ajuda en l'elucidació d'impureses.

Aquest treball no hauria estat possible sense el suport i l'excel·la revisió del doctor Martí Bartra i el doctor Ramon Berenguer.

Notes, referències i altres fonts

- [1] Vegeu, per exemple, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). *Pharmaceutical cGMPs for the 21st century –A risk based approach: Final report*. Silver Spring, Maryland, Washington: US Food and Drug Administration, 2004.
- [2] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH guideline Q8(R2) on pharmaceutical development*, 2009.
- [3] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)*, 2012.
- [4] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH guideline Q9 on quality risk management*, 2015.
- [5] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*, 2015.
- [6] KETTANEH-WOLD, N. «Use of experimental design in the pharmaceutical industry». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 9, 8 (1991), p. 605–610.
- [7] BOX, G. E. P.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. *Statistics for experimenters: An introduction to design, data analysis, and model building*. Nova York: Wiley, 1978.
- [8] BOX, G. E. P.; DRAPER, N. R. *Empirical model-building and response surfaces*. Nova York: Wiley, 1987.
- [9] WEISSMAN, S. A.; ANDERSON, N. G. «Design of experiments (DoE) and process optimization. A review of recent publications». *Organic Process Research and Development*, 19 (2015), p. 1605–1633.
- [10] Per a l'elaboració d'aquest treball s'ha emprat el programari comercial Modde v12 de Sartorius.
- [11] ARNOTT, E. A.; CHAN, L. C.; COX, B. G.; MEYRICK, B.; PHILLIPS, A. «POCl₃ chlorination of 4-quinazolones». *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 6 (2011), p. 1653–1661.
- [12] ZHANG, G.; FU, X.; PENG, X.; LI, X.; CHEN, J. «Synthesis of a new series of 4-quinazolinyll piperazine aryl ureas». *Journal of Chemical Research* (2013), p. 730–732.
- [13] GILES, P. R.; MARSON, C. M. «Dimethylchloromethyleammonium chloride». *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2001. <<https://doi.org/10.1002/047084289X.rd319m>>.



P. Talavera

Pere Talavera és llicenciat en química i màster en química orgànica per la Universitat de Barcelona (UB) des de l'any 1999. Seguidament va gaudir d'una beca Universitat Empresa, UB-Laboratorios FYSE, i després va treballar per AstraZeneca Pharmaceuticals al Regne Unit, on assolí la posició de químic sènior. Des de l'any 2004 fins avui col·labora amb Esteve Química, a Barcelona, on actualment és responsable de suport a projectes.