

Résumé

L'agitation est une opération clé dans les processus de transformation et plus particulièrement dans la fabrication de substances pharmaceutiques actives (API). Elle est nécessaire à de nombreuses étapes et peut être plus ou moins complexe en fonction des substances utilisées, des conditions de fonctionnement et de la finalité de l'unité de traitement considérée.

Si l'agitation n'est pas effectuée correctement, par exemple avec un équipement mal dimensionné ou des conditions de fonctionnement non optimales, elle peut entraîner des pertes significatives en termes de productivité (qualité insuffisante du produit, rendement réduit, génération d'impuretés, etc.)

Lorsqu'une entreprise doit augmenter son volume de production pour répondre à la demande ou atteindre une production d'échelle industrielle, il est souvent nécessaire d'augmenter la capacité de l'unité de fabrication. L'extrapolation des conditions du processus de l'échelle du laboratoire ou de l'échelle pilote à une plus grande échelle de fabrication est alors cruciale lors de la conception d'une nouvelle ligne de production.

Pour ce faire, il est, tout d'abord, nécessaire d'identifier la géométrie appropriée de l'équipement et, ensuite, de déterminer les conditions de fonctionnement requises pour maintenir la qualité du produit dans le cadre d'une production à grande échelle. Il est donc important de définir les phénomènes dans la cuve ainsi que les caractéristiques de l'opération de mélange qui seront limitatives ou critiques. En effets, elles devront être maintenues constantes tout au long des différentes échelles de fabrication.

Le travail à petite échelle (échelle du laboratoire - de quelques millilitres jusqu'à des cuves de 10 litres) permet d'acquérir une connaissance des phénomènes (mélange, cinétique, etc.) dans la cuve, et de générer les données nécessaires à la conception de la cuve industrielle et à la détermination des conditions de fonctionnement associées. Le dimensionnement du réservoir industriel peut ensuite être établi sur la base de corrélations et modélisé à l'aide d'outils numériques sur la base des critères de mise à l'échelle identifiés à l'échelle du laboratoire ou à l'échelle pilote.

Dans ce travail, les conditions de mélange dans deux opérations unitaires ont été évaluées : une étape de réaction caractérisée par une réaction instantanée se produisant dans une phase organique unique, d'une part, suivie par la trempe du mélange réactionnel dans une solution aqueuse, d'autre part. Cette dernière forme un système biphasique et permet d'éliminer toute espèce réactive restante et de préserver la composition souhaitée du mélange réactionnel.

Ces deux opérations unitaires font partie d'une synthèse à étapes chimiques multiples d'un API à UCB et ont été identifiées comme potentiellement affectées par la mise à l'échelle. Les conditions de mélange spécifiques rencontrées au cours des opérations à différentes échelles ont été évaluées et comparées afin d'identifier les critères de mise à l'échelle à utiliser pour les opérations de fabrication à grande échelle.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de simulations sur les logiciels DYNOCHEM et VISIMIX. En outre, une série de tests en laboratoire a été réalisée pour mettre les simulations numériques en perspective par rapport à des données expérimentales.

Visimix a été retenu pour réaliser les simulations car il prend en compte plus de paramètres, tels que le taux de remplissage des cuves, pour les calculs (au moins pour le nombre de puissance). Les simulations indiquent que le temps de mélange des équipements actuels de laboratoire et d'échelle pré-industrielle pour l'unité monophasique serait difficile à reproduire à plus grande échelle (dix fois le volume). D'autre part, en ce qui concerne le système biphasique, la dispersion pourrait être initiée si la vitesse maximale d'agitation (50rpm) est utilisée et, dans ce cas, les conditions seront meilleures que celles observées actuellement en laboratoire et à l'échelle pré-indutrielle. Cependant, il semble que Visimix surestime la vitesse de rotation nécessaire de l'agitateur pour obtenir la dispersion dans un système biphasique, alors qu'il semble estimer de manière assez réaliste les temps de mélange dans un système monophasique.