¡Directamente del laboratorio al mercado!

¿Harto de experimentos? Esto le parece conocido: ¿Demasiados experimentos, resultados experimentales poco documentados, ensayos redundantes y resultados que desafían toda interpretación? Este artículo presenta un sistema de software fácil de usar permitiendo a los experimentadores de investigación y desarrollo de aplicar diseños y análisis de experimentos en su trabajo diario, sin necesitar la ayuda de un estadístico.

Ekkehard Glimm, Markus Otz y Philippe Solot [1]

El plazo de la introducción del producto al mercado es crucial para el éxito de un producto farmacéutico o químico. Todavía se malgastan valiosos recursos por causa de métodos de experimentación ineficientes. Además, la identificación rápida y la eliminación de problemas de calidad tienen una gran importancia en la producción.

Para todas estas tareas el diseño de experimentos estadístico es el modo adecuado para obtener un máximo de informaciones con un mínimo de experimentos. Basado en la especificación de factores y respuestas se calculan los diseños experimentales optimales. En la práctica estas técnicas requieren programas de software potentes que no solamente calculan los diseños pero que también efectúan los análisis estadísticos siguientes. Para ser de buen uso, el software debe visualizar los resultados los más importantes en un informe claro, utilizando una terminología comprensible también para no-estadísticos.

Diseños apropiados

La formulación de preparados retard en forma oral sólida es uno de varios áreas en cuales una experimentación eficaz tiene gran importancia. En sus laboratorios Novartis Pharma ha examinado la cuota de disolución de una forma retard, después de 60 min en una solución de 0,1N HCl y después de 65 min en un buffer de fosfato. Para estos experimentos el software de diseño de experimentos STAVEX ha sido utilizado, analizando las dos respuestas al mismo tiempo.

La siguiente discusión se refiere a la cuota de disolución de 60 min, vista como la más importante. En el caso presente, las dos respuestas deben ser maximizadas. En general, el software posibilita la maximización, minimización o la optimización del valor de consigna. Con respecto al último caso, a menudo límites de especificación inferiores y superiores están presentes.

Dos tipos de factores tienen una influencia sobre la cuota de disolución: la velocidad de rotación del rodillo de compactación es un factor de procedimiento. Este puede ser fijado a un valor entre 16 y 45 r.p.m., independientemente de los demás factores del experimento. Además, en los procesos de formulación típicamente aparecen factores de mezcla. En este caso se trata de los componentes del producto final. Al contrario de los factores de procedimiento, los factores de mezcla por lo tanto no pueden variar independientemente, necesitan una suma de 100%. Para los diseños experimentales estadísticos eso es un desafío, pero Stavex lo supera. El software también puede tratar problemas de mezcla complejos con restricciones adicionales de los factores de mezcla y de procedimiento, aunque haya varios grupos de factores de mezcla.

En el caso presente tenemos cinco factores de mezcla:

- el principio activo (48 - 60% del producto final),
- un desintegrante (10 - 20%),
- un lubricante (1 - 2%),
- un agente fluidificante (2 - 3%), y
- un excipiente (0 - 100%).

Una situación tan compleja exige una interfaz que guíe el usuario a través de los pasos necesarios para realizar el experimento por una secuencia de ventanas.

En general, se puede distinguir entre tres fases de diseños experimentales: el screening, la modelación y la optimización. El screening es la primera fase en el caso de muchos factores potencialmente importantes pero cuando sus influencias están poco conocidas. La meta de esta fase es la eliminación de los factores

[1] E. Glimm es consultor en estadística aplicada y Dr. P. Solot gerente de AICOS Technologies, S.A., Basilea/Suiza. M. Otz es estadístico en el departamento “Desarrollo farmacéutico y analítico” de Novartis Pharma, Basilea/Suiza.

© AICOS Technologies, S.A. 2008

insignificantes. A continuación, en la fase de modelación los factores restantes y sus posibles interacciones están analizados de más cerca. Eso permite eliminar aún más factores. Finalmente, los factores los más importantes están analizados en la fase de optimización, a fin de poder determinar la configuración óptima de estos factores.

Según el número de factores inicial, Stavex le sugiere una de estas tres fases y diseños experimentales con un mínimo de experimentos correspondientes. Sin embargo, el usuario no necesita considerar esta proposición: en este caso el software calculará diseños experimentales adicionales. Además, el usuario puede introducir sus propios diseños y utilizar Stavex únicamente para el análisis. La compatibilidad total con Windows facilita copiar y pegar los diseños de Excel y otros programas de análisis de hojas de cálculo a Stavex, y viceversa.

En nuestro ejemplo de formulación de preparados retard, el número de factores es tan pequeño que se puede saltar la fase del screening y empezar directamente con la modelación. Stavex sugiere un diseño *centroide y vértices* de nueve experimentos. Después de la introducción de los resultados experimentales se efectúa el análisis estadístico. Éste será resumido en un informe fácil de comprender. En el caso presente el informe demuestra que las proporciones de principio activo, desintegrante y excipiente tienen una influencia sobre la variable de respuesta. En cambio, los demás factores son despreciables.

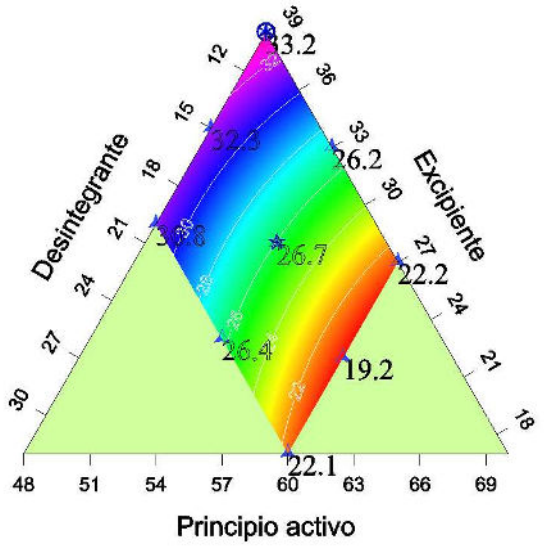
Una amplia selección de gráficos

En muchos casos, la visualización es crucial para una buena comprensión de los resultados experimentales. Por eso Stavex ofrece una amplia selección de gráficos, por ejemplo gráficos de curva de nivel o de superficie. Para los usuarios con conocimiento de estadística hay una serie de informaciones detalladas, disponibles sobre pedido: detalles sobre el ajuste del modelo con estimación de los parámetros y diversas medidas diagnósticas.

Después de la modelación sigue una optimización con los tres factores principio activo, desintegrante y excipiente. Estos tres factores están analizados en un diseño de nueve experimentos. En comparación a la modelación previa eso permite un análisis más exacto de las variables de respuesta con un modelo matemático afinado. Los resultados son resumidos en un informe conciso que remite a enlaces de hipertexto para gráficos y detalles. La mejor combinación de factores es obtenida con 48% de principio activo, 10% de desintegrante, 39% de excipiente y combinación arbitraria de los componentes restantes. La cuota de disolución prevista es de 33,3% con un intervalo de confianza de 90% de [30,4%; 36,2%].

Aunque ningún modelo matemático pueda capturar toda la realidad, es importante que facilite una aproximación adecuada. Aqui, el diagnóstico demuestra que el modelo se ajusta bien, con lo que el análisis en el fondo terminó con éxito. Sin embargo, es parte de la filosofía de calidad de Stavex de efectuar un experimento de confirmación para asegurar los resultados. Este experimento adicional efectivamente confirmó la previsión.

Al final, Novartis solamente necesitó 19 experimentos para identificar la mejor mezcla de ingredientes para su formulación del preparado retard. Con remedios modernos, como el software Stavex para el diseño de experimentos, excusas como ”Es demasiado temprano para usar métodos estadísticos” o ”Alteramos solamente un factor a la vez para no confundirnos” ya no son justificables. La “experimentación errante” puede malgastar centenas de experimentos sin alcanzar un progreso. Diseños experimentales solucionan el problema en su raíz.



El gráfico ternario de curvas de nivel visualiza la influencia de los factores de mezcla sobre la cuota de disolución. Los pequeños triángulos azules simbolizan experimentos realizados.

© AICOS Technologies, S.A. 2008