DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE

PLANIFICATION D'EXPÉRIENCES

Stavex : un progiciel d'aide à la formulation déjà validé en pharmacie

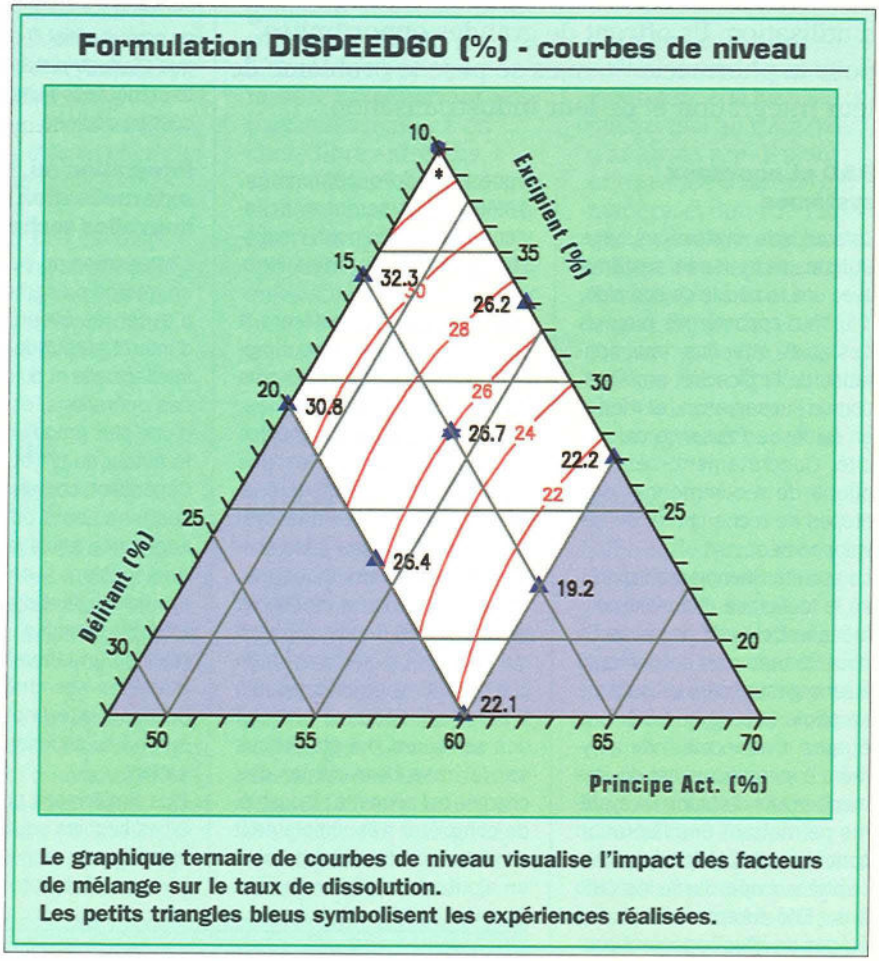
Trop d'expériences, des tests peu documentés, des essais redondants et des résultats défiant toute interprétation... La société Aicos Technologies permet d'éviter ce chaos grâce à son logiciel de planification d'expériences Stavex.

Ekkehard GLIMM, Markus OTZ et Philippe SOLOT*

Le délai de mise sur le marché est crucial pour le succès d'un produit pharmaceutique ou chimique. Trop d'argent est encore gaspillé à cause de méthodes d'expérimentation inefficaces. En outre, lorsque des problèmes de qualité surviennent en production, leur cause doit être identifiée rapidement.
La méthode des plans d'expériences est l'outil idéal pour obtenir le maximum d'informations à partir d'un minimum d'expériences. Fondée sur la spécification des facteurs et des réponses, elle permet de calculer des plans d'expériences optimaux. En pratique, ceci requiert des logiciels puissants qui, pour être efficaces, doivent aussi analyser statistiquement les résultats expérimentaux et exposer leurs conclusions dans un langage compréhensible par un non-statisticien.

Des plans taillés sur mesure

Le développement de procédés de formulation de médicaments retard sous forme solide, par voie orale, requiert une expérimentation efficace. Dans ses laboratoires, Novartis Pharma a étudié le taux de dissolution d'une forme retard, après 60 minutes dans une solution de 0,1N HCl et après 65 minutes dans un tampon phosphaté. Pour cela, le progiciel Stavex d'Aicos Technologies a été utilisé.
Bien que ces deux taux de dissolution soient à maximiser, la discussion porte ici sur le plus important, celui après 60 minutes. En général, on cherche à atteindre un maximum, un minimum ou une valeur cible. Dans ce dernier cas, des limites de spécification sont souvent fixées.
Deux types de facteur ont un effet sur le taux de dissolution. La vitesse de rotation du rouleau de compactage est un facteur de procédé. Elle peut varier de 16 à 45 tours/min. De plus, les procédés de formulation comportent souvent comme facteurs de mélange les ingrédients du produit final dont la somme doit être égale à 100 %. Comme ils ne peuvent varier indépendamment, la recherche d'un plan d'expériences optimal est très difficile. Stavex peut traiter de tels cas en considérant toutes les contraintes, même s'il y a plusieurs groupes de mélange.
Ici, on a cinq facteurs de mélange :
– le principe actif (48-60 % du produit final),
– un délitant (10-20 % du produit final),
– un lubrifiant (1-2 %),
– un agent fluidifiant (2-3 %),
– un excipient (0-100 %).
Une situation aussi complexe exige une bonne interface qui, par une suite de fenêtres, guide l'utilisateur à travers les étapes de la configuration de l'expérience.
En général, on distingue trois étapes dans les plans d'expériences : le criblage, la modélisation et l'optimisation. Le criblage est utilisé lorsqu'il y a beaucoup de facteurs potentiellement influents. Il vise à éliminer les facteurs non importants. Ensuite, la



Le graphique ternaire de courbes de niveau visualise l'impact des facteurs de mélange sur le taux de dissolution.
Les petits triangles bleus symbolisent les expériences réalisées.

modélisation analyse de plus près les facteurs les plus pertinents et leurs interactions afin d'éliminer de nouveaux facteurs. Enfin, l'optimisation détermine une configuration optimale des quelques facteurs les plus importants, rescapés des étapes précédentes. Selon le nombre initial de facteurs, Stavex propose l'une de ces trois étapes et des plans d'expériences minimaux correspondants. Toutefois, l'utilisateur peut passer outre cette recommandation et forcer le logiciel à calculer des plans supplémentaires. Il peut même introduire ses propres plans et utiliser Stavex à des seules fins d'analyse. La compatibilité avec Windows facilite le copier-coller d'Excel vers Stavex et vice-versa.

Dans notre exemple de formulation, le petit nombre de facteurs permet de commencer directement par la modélisation. Stavex suggère un plan centroïde à sommets avec neuf expériences. Une fois les résultats expérimentaux saisis, l'analyse est effectuée et résumée dans un rapport facile à comprendre. Il apparaît que seules les proportions de principe actif, délitant et excipient ont une influence réelle sur la réponse.

Un vaste panel de graphiques

Souvent, seule leur visualisation permet de comprendre réellement les résultats de l'analyse. Le progiciel propose donc de nombreux graphiques, comme la représentation de courbes de niveau ou de surfaces. Ceux qui le désirent pourront accéder facilement à des informations statistiques sur l'adéquation du modèle, telles les estimations des paramètres et diverses mesures de diagnostic.

Faisant suite à la modélisation, l'optimisation se focalise sur les seuls facteurs "principe actif", "excipient" et "délitant". L'information supplémentaire fournie par neuf nouvelles expériences permettra d'estimer précisément la réponse avec un modèle plus élaboré. Les résultats seront résumés dans un rapport concis, avec des liens hypertexte vers les graphiques et les détails. L'optimum est obtenu avec 48 % de principe actif, 10 % de délitant, 39 % d'excipient et des proportions quelconques des autres ingrédients. Le taux de dissolution prédit est de 33,3 % avec un intervalle de confiance à 90 % de [30,4; 36,2].

Bien qu'aucun modèle ne puisse appréhender entièrement la réalité, l'approximation fournie doit être convenable. Ici, les mesures de diagnostic établissent une bonne adéquation. L'étude en soi est donc achevée. Cependant, Stavex recommande une expérience de confirmation pour vérifier la prédiction faite pour l'optimum calculé. Et, en effet, cette expérience confirme la prédiction.

Ainsi, Novartis n'a eu besoin que de dix-neuf expériences pour identifier le meilleur mélange d'ingrédients pour cette forme retard. Avec un outil moderne de planification d'expériences comme Stavex, les excuses comme "Faisons varier un facteur à la fois pour ne pas nous embrouiller !" perdent leur raison d'être. Procéder par tâtonnement peut engloutir des centaines d'essais sans aucun succès garanti. Évitant ces méandres, les plans d'expériences visent droit au but. ■

** Ekkehard Glimm est consultant en statistique appliquée et Philippe Solot directeur général d'Aicos Technologies SA (Bâle, Suisse).*
Markus Otz est statisticien dans le département de développement pharmaceutique analytique de Novartis Pharma (Bâle, Suisse).