Bien planifier : la clé du succès !

Transposition d'échelle à coût réduit grâce aux plans d'expériences

La transposition d'échelle du laboratoire à la production est une affaire coûteuse. Cependant, des outils logiciels intelligents peuvent réduire l'effort nécessaire. Lisez par exemple comment Novartis Pharma a optimisé la synthèse du Coartem, un important médicament combiné contre le paludisme, en utilisant les plans d'expériences.

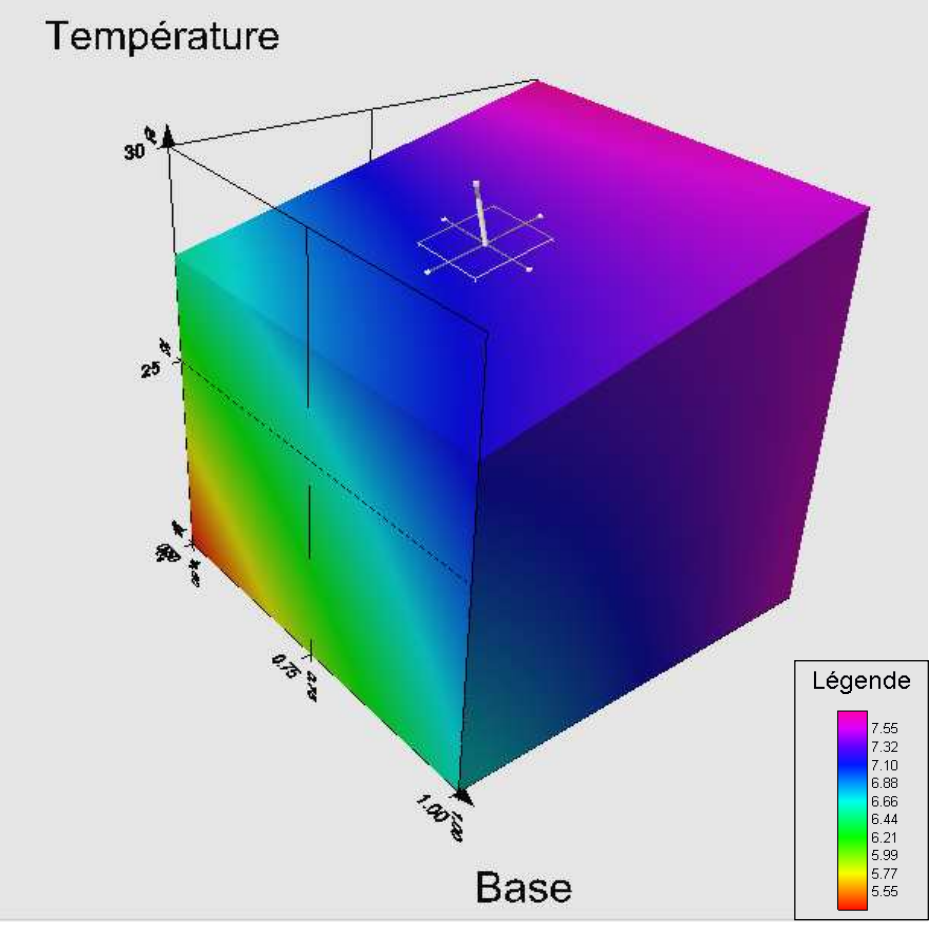
Dr Thomas Allmendinger,
Novartis Pharma SA
Dr Stefanie Feiler,
Dr Philippe Solot,
AICOS Technologies SA

Des expériences bien planifiées peuvent rendre la transposition d'échelle plus efficace et ainsi permettre d'avancer le début de la production. Cette mesure est particulièrement importante pour des médicaments salvateurs, telle la préparation combinée Coartem (artéméther-luméfantrine) de Novartis Pharma qui est classée comme « médicament essentiel » contre le paludisme par l'OMS.

Pour une production à l'échelle commerciale – Novartis Pharma vend le médicament à l'OMS au coût de production –, le procédé de synthèse du principe actif *luméfantrine* devait être modifié considérablement, afin d'optimiser le déroulement de la réaction et d'obtenir de manière fiable un rendement adéquat avec une qualité suffisante. En effet, même si le procédé de production initial ne comprenait que quelques étapes, il présentait néanmoins un potentiel d'amélioration non négligeable :

- des temps de réaction pouvant s'avérer longs ;
- une élimination coûteuse des produits intermédiaires ;
- une grande variabilité du rendement (entre 56 et 90%) dans la dernière étape.

Pour l'optimisation d'un procédé, une multitude d'expériences peut s'avérer nécessaire à chacune de ses étapes. L'utilisation d'un progiciel de plans d'expériences (*Design of Experiments, « DoE »*) permet de développer des plans d'expériences optimaux et ainsi de réduire l'effort expérimental, c'est-à-dire de déterminer un bon réglage des facteurs d'influence en un minimum d'expériences.



Le diagramme de courbes de niveau 4D représente le rendement (en grammes) en fonction de la quantité de base (axe des x), de la durée de la réaction (axe des y, caché) et de la température (axe des z). L'échelle va de rouge (faible) à violet (élevé).

Avec le progiciel STAVEX d'AICOS Technologies, la personne en charge du développement peut profiter des avantages des plans d'expériences sans pour autant nécessiter une connaissance avancée des méthodes statistiques.

Utilisation multiple

Pour l'optimisation du procédé, le logiciel de plans d'expériences a été utilisé à plusieurs reprises et a permis des améliorations au niveau des étapes suivantes :

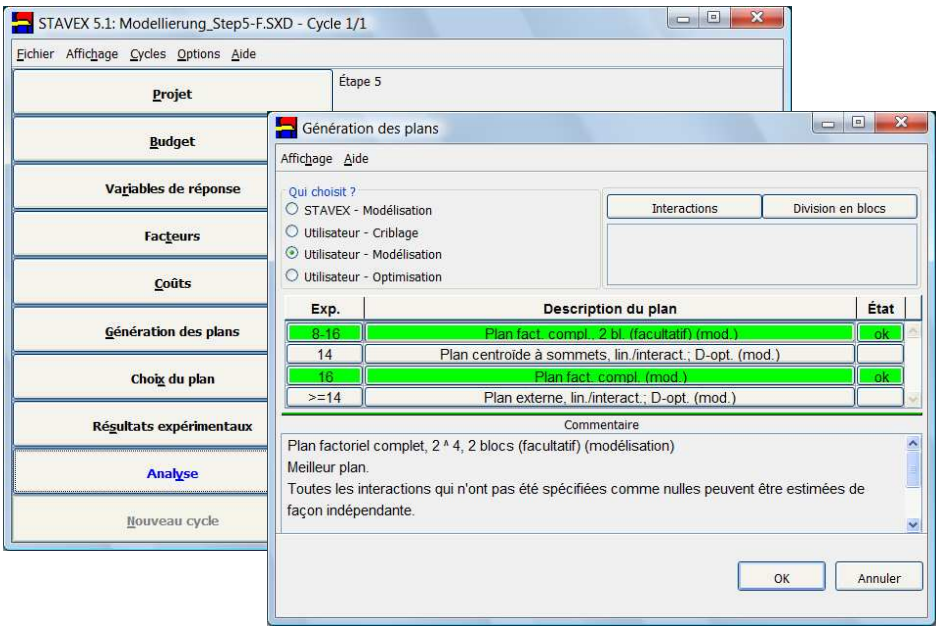
- Pour la première étape, un solvant approprié a pu être identifié, de sorte que le produit issu de la réaction tombe directement (méthode « direct-drop »).
- Pour la deuxième étape, la sélectivité de la réaction a pu être considérablement accrue.
- Pour les étapes suivantes, les conditions devaient être contrôlées de sorte que, à l'échelle de production également, il y ait peu de produits secondaires et que le rendement soit dans un domaine acceptable.
- Concernant la dernière étape, une condensation induite par une base, l'utilisation du logiciel a permis une analyse rapide et systématique des quatre facteurs considérés critiques pour la transposition d'échelle : la quantité de base, celle de solvant, la température de la réaction et sa durée. Comme seuls quatre facteurs ont été pris en compte, on a pu considérer leurs interactions directement.

Détecter des relations

L'analyse des résultats expérimentaux a montré que la quantité de solvant n'a pas d'influence significative sur le rendement. Par contre, les trois autres facteurs sont importants ; de plus, on observe de fortes interactions. On reconnaît cela aussi au niveau graphique, où le dégradé des couleurs n'est pas parallèle aux axes. Le cube 4D (voir figure) fait apparaître que le rendement le plus faible est obtenu avec peu de base, à basse température et avec une durée de réaction (axe des y, vers l'arrière dans la figure) de seulement un jour ; une durée de réaction longue conduit en revanche à un rendement élevé. Le rendement est spécifié en grammes ; la valeur la meilleure correspond à une prédiction de 86%. Ceci étant, on aurait pu s'arrêter là, notamment parce que les expériences avaient déjà confirmé cette valeur.

Les experts de Novartis Pharma ne se sont cependant pas contentés de ce résultat. Afin de réduire la durée de réaction dont la longueur était insatisfaisante, des expériences supplémentaires furent réalisées avec peu de base, à haute température et avec une durée de réaction (axe des y, vers l'arrière dans la figure) de seulement un à deux jours. Comme les rendements se trouvaient constamment entre 81 et 87%, la décision a été prise d'effectuer l'optimisation détaillée finale dans ce domaine, mais en fixant la durée de la réaction à un jour. Par précaution, la quantité de solvant a été de nouveau intégrée à l'étude. Et effectivement, même avec le temps de réaction court, on obtient de manière fiable des rendements de 87%. Le temps de réaction a ainsi été réduit de deux tiers, sans qu'il soit nécessaire de faire de concessions sur la quantité ou la qualité du produit. Une observation supplémentaire a permis d'identifier le mécanisme réactionnel.

Outre une transposition d'échelle réussie, qui a conduit à un haut rendement fiable avec une qualité élevée, une connaissance approfondie du procédé a pu être acquise. Ce résultat est notamment dû à l'utilisation flexible du progiciel de plans d'expériences.



Le guidage convivial du progiciel de plans d'expériences permet aussi au praticien non spécialiste en statistique d'utiliser à son profit les avantages d'une planification expérimentale systématique.

Que fait STAVEX ?

Le progiciel utilise le concept de la planification d'expériences séquentielle. La personne chargée du développement spécifie les paramètres à optimiser et quels facteurs sont susceptibles d'influencer ces variables de réponse. Des plans d'expériences appropriés sont alors proposés. L'objectif est tout d'abord de réduire petit à petit la liste des facteurs car, en pratique, on peut déjà obtenir de très bons résultats en réglant seulement les deux à quatre facteurs les plus importants de manière optimale. La prise en compte de plus de facteurs pour l'optimisation détaillée n'améliorerait que peu le résultat mais exigerait un effort expérimental nettement plus élevé. L'analyse des résultats expérimentaux est commentée sous forme d'un texte clair, de sorte qu'on n'est nullement contraint d'extraire l'information soi-même des résultats statistiques. Ceux-ci sont cependant disponibles et aisément accessibles dans la forme longue du rapport. Une bibliothèque graphique étendue rend la visualisation des résultats très facile. De plus, après chaque étape de la planification séquentielle, le logiciel fait des propositions quant à la continuation de l'étude, par exemple au sujet des facteurs qu'il ne vaut pas la peine de conserver dans l'étape suivante.