

Approche bayésienne du Quality-by-Design appliquée à un bioprocédé d'extraction de principe actif.

L. Hassler¹, T. Bastogne^{1,2,3}
¹CYBERnano, ²CRAN UL-CNRS UMR 7039, ³INRIA SIMBA



www.cybernano.eu

Background. L'approche Quality-by-Design (QbD) définie dans les directives ICH Q8-Q11 est indiscutablement acceptée et fortement recommandée par la FDA et l'EMA pour l'analyse de risques dans les phases de développement des médicaments. L'utilisation de statistiques bayésiennes, parfaitement adaptées au QbD, est également préconisée par la FDA[1]. Il semble donc intéressant de combiner ces méthodes et d'évaluer leurs intérêts dans la pratique. Cette étude présente les résultats d'une application à un procédé de bioproduction.

Objectifs

Notre objectif est d'introduire des méthodes de statistiques bayésiennes couplées à des outils de planification d'expériences dans une approche QbD appliquée à un procédé de bioproduction. Il s'agit d'optimiser le rendement d'extraction d'un principe actif lors de la première phase du procédé.

Méthodes

Un plan d'expériences de Box-Benken a été réalisé afin de tester trois facteurs, i.e. U1: ratio solide/liquide (g/L), U2: durée process (h) et U3: température process (°C) et leurs effets sur le rendement Y(%) de la production du principe actif (dont la spécification est un rendement minimal à atteindre de 30%). Les données récoltées ont été normalisées avant d'effectuer une analyse bayésienne. L'approche de sélection de variables explicatives est basée sur la méthode du Facteur de Bayes. Le modèle d'analyse de départ est un modèle de surface de réponse quadratique complet. La distribution empirique du coefficient de détermination est aussi utilisé pour évaluer la capacité du modèle à reproduire les données observées. La plateforme easyQBD de CYBERnano a été utilisée pour faciliter la mise en œuvre de tous ces outils.

Résultats

Les données expérimentales brutes sont présentées à la Figure 1. La procédure de sélection de modèle a permis de ne retenir que la structure sans interaction et sans effet quadratique: $Y=b_0+b_1.U_1+b_2.U_2+b_3.U_3+E$, où E est un terme d'erreur suivant une loi normale centrée. Les résultats d'estimation bayésienne des coefficients du modèle sont présentés à la Figure 2. La distribution du R² bayésien a montré une valeur médiane de 0,7 avec un écart-médian de 0,08. Le modèle de surface de réponse ainsi obtenu a permis de calculer le Design Space (cf. Figure 3) : une cartographie des risques dans l'espace des paramètres de production qui représente par un code couleur des zones de probabilités d'obtenir un rendement supérieur à la spécification attendue (Y>30%) en fonction des valeurs des trois facteurs testés (U1,U2,U3). Les résultats montrent l'existence d'une zone dans laquelle la probabilité d'atteindre les exigences de rendement est supérieure à 90%.

Conclusion

Ce cas d'étude confirme la pertinence des outils d'analyse bayésienne pour faciliter la mise en œuvre de l'approche QbD. La méthode utilisée peut facilement être généralisée à une large classe de procédés de bioproduction.

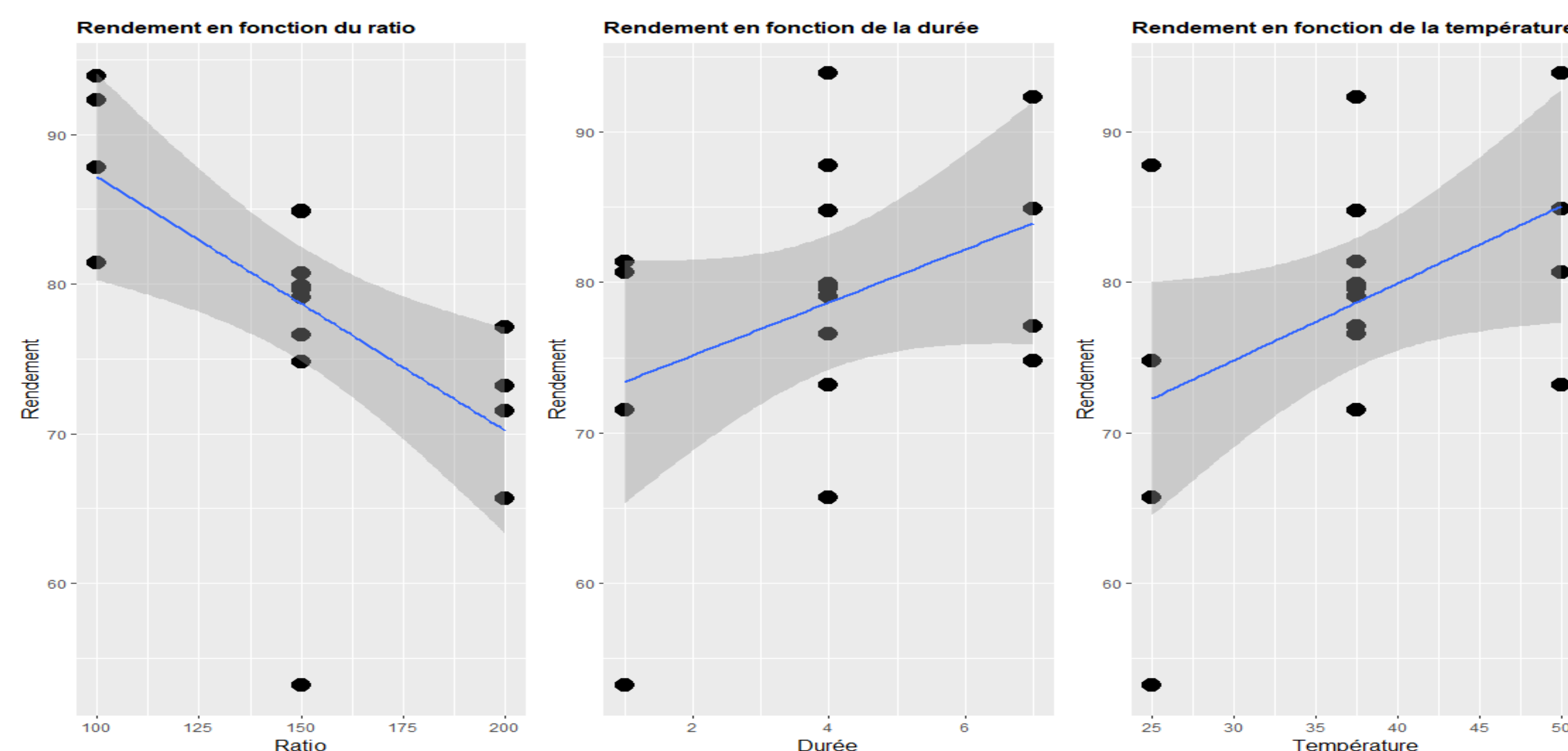


Fig.1: Données brutes (nuages de points avec regression linéaire et IC à 95% sur la moyenne) du rendement en fonction des trois facteurs à tester.

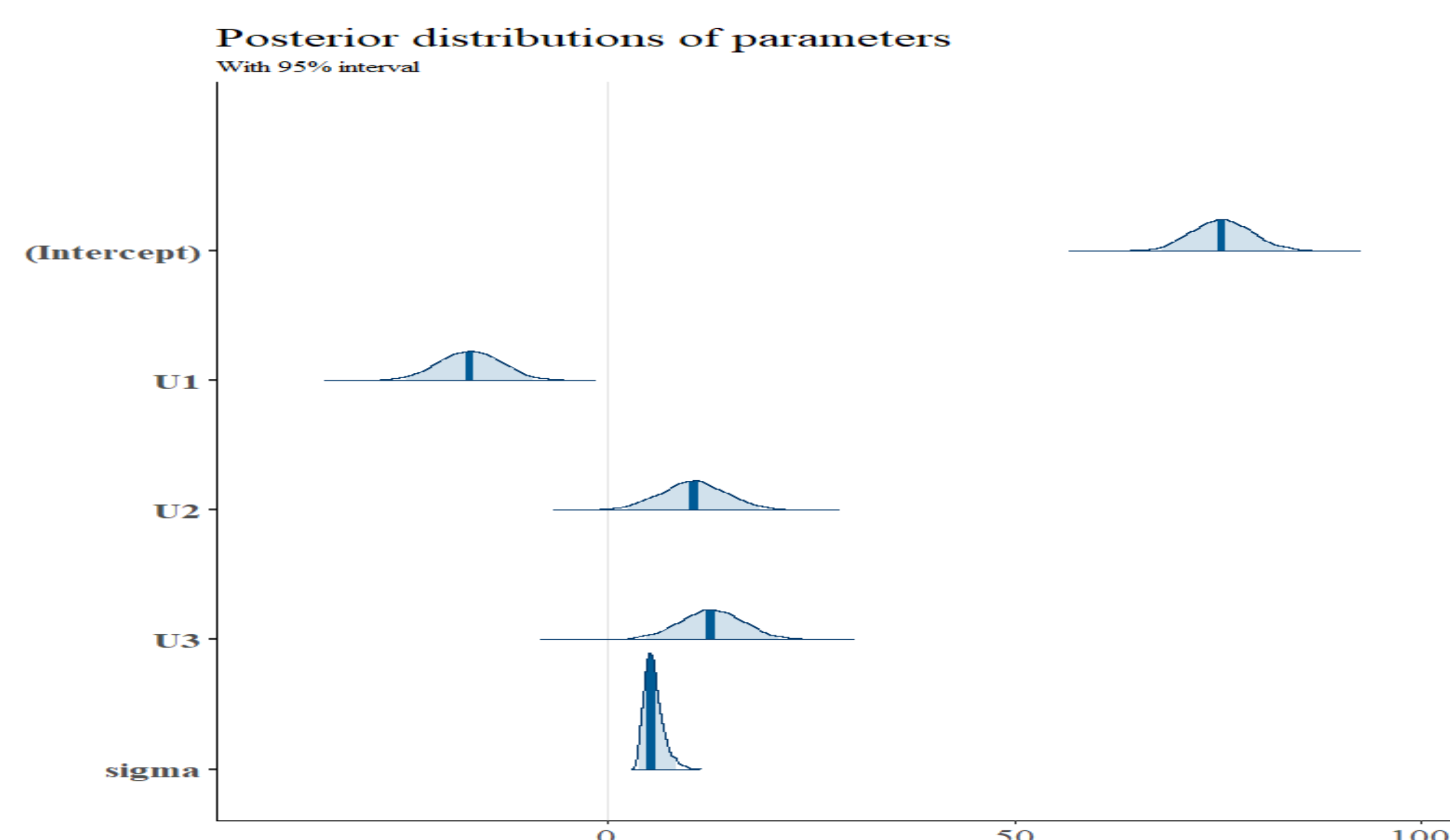


Fig.2: Distribution a posteriori des trois paramètres constituant le modèle de regression bayésienne du rendement.

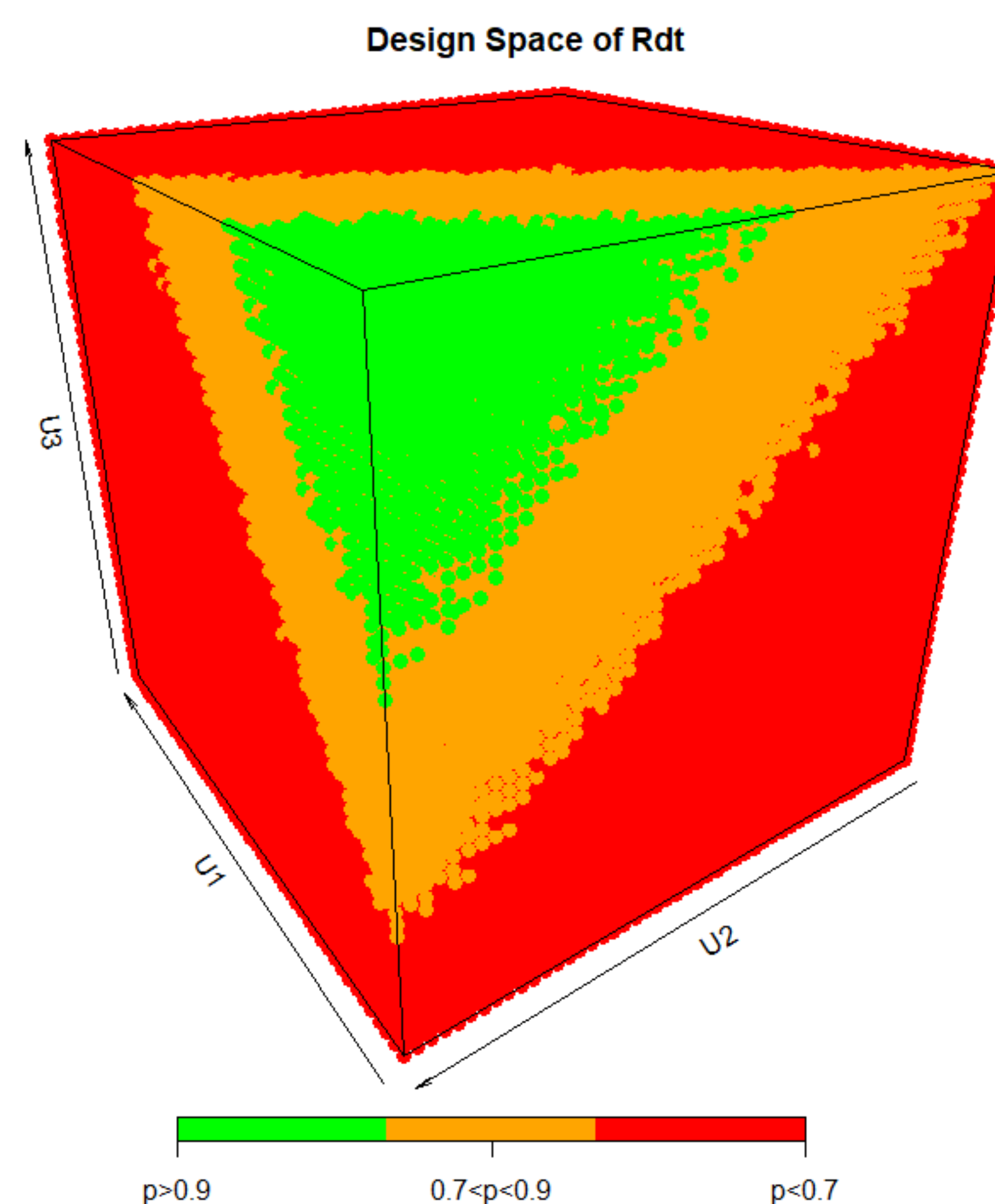


Fig.3: Design Space pour le Rendement. La region verte a une probabilité d'avoir un rendement supérieur à 85% supérieure à 0,9, la region orange a une probabilité entre 0,7 et 0,9 et la region rouge a quant à elle une probabilité inférieure à 0,7.

References:

[1] Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials, FDA, February 5, 2010.