

LAURE  
HERTZOG  
Consultante  
chez Aktehom



© Aktehom

ISABELLE  
MOINEAU  
Experte  
analytique  
chez Aktehom



© Aktehom

**QUALITY BY DESIGN ANALYTIQUE** L'approche « *Quality by Design* » s'applique aux méthodes analytiques quelle que soit la technique employée. Selon les étapes de mise en œuvre et le niveau d'automatisation de la méthode, des différences relatives au nombre de paramètres critiques peuvent être observées. Il en découlera la mise en place d'une stratégie de contrôle analytique adaptée et optimisée.

## AQbD, une méthodologie applicable, quelle que soit la technique analytique

↳ L'AQbD est décrit dans l'USP <1220> comme un élément clé dans le déroulé du « *Life Cycle Analytique* ». Cette approche permet d'identifier les paramètres analytiques ayant un impact sur la performance de la méthode. Il s'agit de définir ainsi une stratégie de contrôle adaptée et efficace dès le développement de la méthode analytique afin de garantir, tout au long de son cycle de vie, le niveau de performance attendu. Cette méthodologie innovante est applicable, quelle que soit la technique utilisée. Trois types de techniques sont comparées dans cet article : ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) et HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance).

### Une méthodologie unique en trois étapes

Le processus du « *Quality by Design Analytique* » consiste, primo, à l'établissement de l'ATP (Analytical Target Profile), secundo, à l'identification des paramètres analytiques ayant un impact sur la performance de la méthode et leur niveau de risque, et tertio, à la définition de la stratégie de contrôle analytique. Ces trois étapes sont applicables quel que soit le type de technique. La principale différence observée est celle du nombre de paramètres analytiques à évaluer qui va dépendre du type de tech-

nique et du nombre d'étapes réalisées manuellement par l'opérateur au laboratoire. Le nombre de paramètres analytiques sera d'autant plus élevé que le nombre d'étapes de préparation et de manipulation des échantillons sera important. À titre d'exemple, le dosage d'un composé par injection directe du produit en HPLC, technique très automatisée, se différencie d'un dosage par ELISA pour lequel il y aura un nombre important d'étapes à réaliser manuellement.

### Des paramètres critiques et niveaux de risque différents

À l'issue de la phase d'analyse de risque, les paramètres critiques ayant un impact moyen ou fort sur la performance de la méthode et leurs niveaux de risques sont identifiés. La différence majeure que l'on peut observer lors de l'application de cette approche sur les différents types de méthodes se situe au niveau de l'évaluation de ces niveaux de risque. Le nombre d'étapes à réaliser manuellement par l'opérateur, le niveau d'automatisation des techniques et l'utilisation de kit pour certains réactifs exerceront une forte influence sur le nombre final de paramètres critiques analytiques. Par exemple, la mise sous contrôle des conditions opératoires critiques d'une méthode automatisée telle que l'HPLC pourra être réalisée facilement au travers de la mise en place de « *System Suitability Test* ou

*SST* » et permettra ainsi de limiter le nombre de paramètres à fort risque. Concernant les méthodes ELISA et qPCR, celles-ci présentent un niveau d'automatisation fortement dépendant des laboratoires. En effet certains laboratoires vont utiliser notamment des laveurs automatiques pour les ELISA et des automates de préparation des plaques PCR alors que d'autres réaliseront la plupart des étapes manuellement. Dans ce dernier cas, la mise sous contrôle de ces méthodes peut être complexe et mener à l'identification d'un nombre important de conditions opératoires critiques ayant un niveau de risque fort. À l'inverse pour les techniques ELISA et qPCR, l'utilisation de kits de réactifs pourrait permettre de limiter les risques identifiés sur les attributs matières critiques sous réserve que les fournisseurs garantissent une maîtrise suffisante des caractéristiques de qualité de ces matières.

### Une stratégie de contrôle analytique adaptée

Plus la mise en œuvre de la méthode est complexe, plus le nombre de paramètres analytiques critiques ayant des niveaux de risque moyen/fort sera élevé et par conséquent, la mise en place de nombreux moyens de mise sous contrôle sera nécessaire. Dans ce cas, la détermination de range de robustesse, par l'utilisation de

plans d'expériences, ainsi que la formation à certains gestes critiques par vidéo peuvent être proposés comme moyens de mise sous contrôle. À l'inverse, des méthodes ne contenant pas d'étapes de préparation d'échantillons et très automatisées auront un nombre réduit de paramètres analytiques critiques et par conséquent une stratégie de contrôle analytique allégée. En conclusion, l'approche AQbD doit être déroulée en priorité sur des méthodes complexes incluant notamment des étapes de manipulation des échantillons. L'utilisation d'un arbre décisionnel pour le choix de l'application de l'approche AQbD, en fonction notamment de la complexité de la mise en œuvre de la méthode et de l'utilisation du résultat généré est fortement recommandée. ■

### Références :

- Concept paper ICH Q14: Analytical procedure development: Text & methodology
- Proposed new USP General Chapter <1220>: The Analytical procedure Lifecycle
- Pharmacopeial Forum 42(5) Stimuli to the Revision Process: Analytical Target Profile: Structure and Application Throughout the Analytical Lifecycle
- Pharmacopeial Forum 42(5) Stimuli to the Revision Process: Analytical Control Strategy
- Concept paper ICH Q2(R2): Validation of analytical procedures: Text & methodology