

Voyage dans la jungle des logiciels pour le développement et l'évaluation des méthodes d'analyse

Journées Scientifiques CCCTA 2024

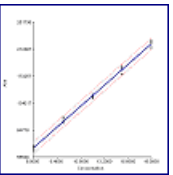
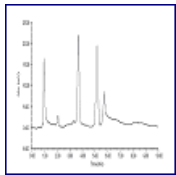
J.M. Roussel,

Consultant indépendant en développement et validation analytique

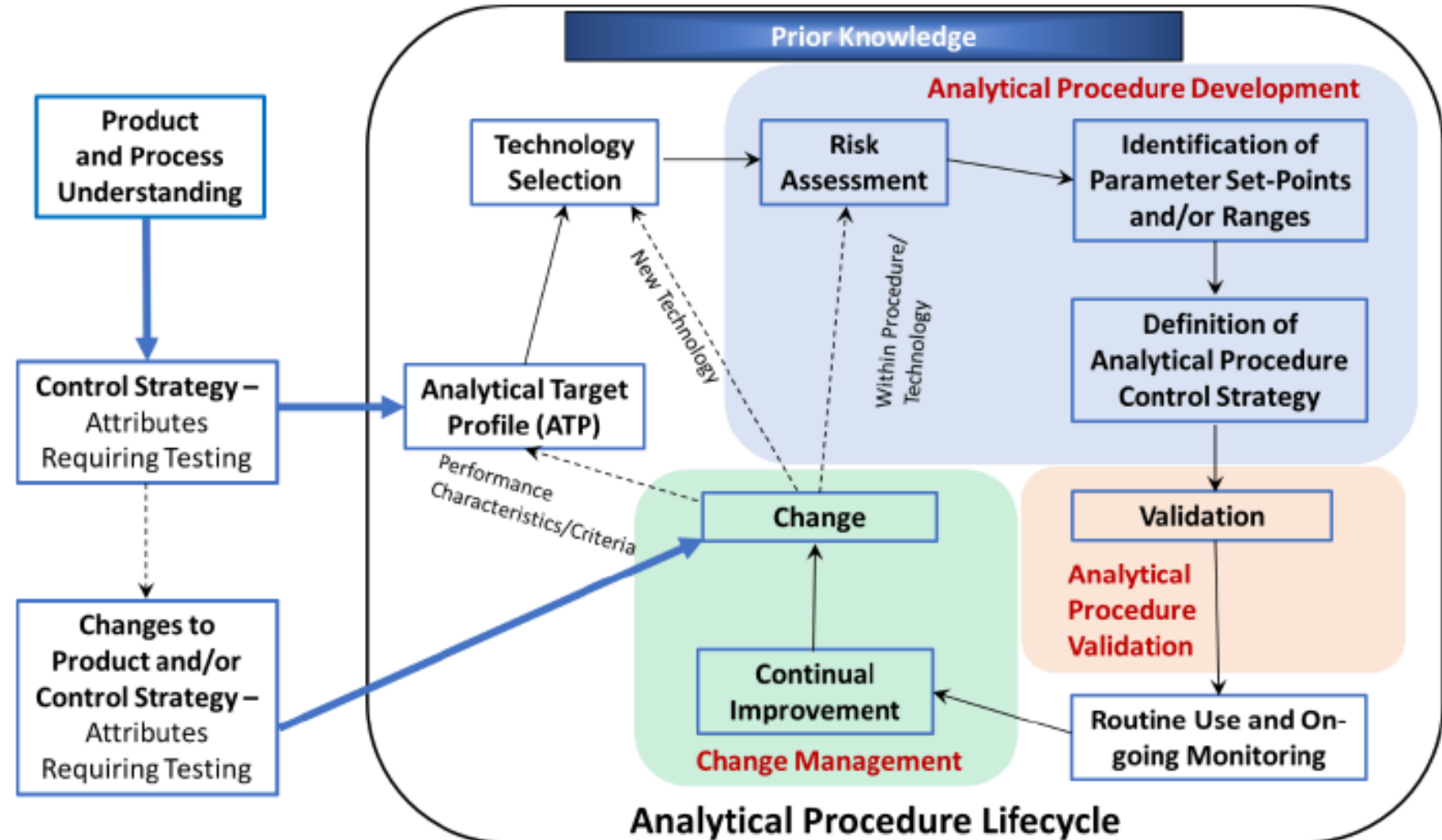
Co-concepteur, logiciel **NeoLiCy®**

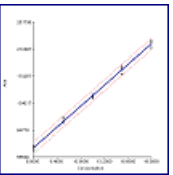
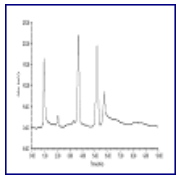


Pourquoi a-t-on besoin de logiciels « dédiés »



ICH Q14 (2023)
Analytical procedure
Lifecycle



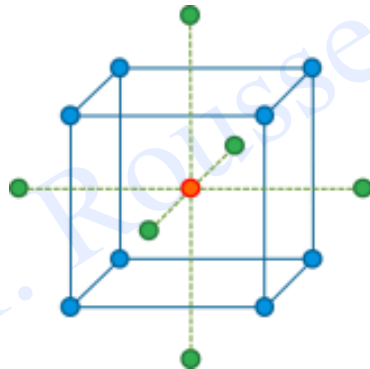


Etape 1 : développement de méthode

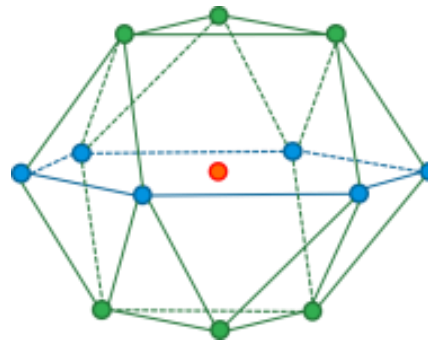
- Il y a donc 3 grandes étapes dans le cycle de vie des méthodes d'analyse :
 - Etape 1 : Conception et développement
 - Définition de l'ATP et analyse de risque
 - Outils de conception (mind mapping...) et de QRM, non traités ici
 - Développement et optimisation
 - Outils de criblage des paramètres
 - Outils d'optimisation et de définition de la MODR
 - Robustesse
 - Outils d'analyse des effets
 - Etape 2 : Qualification des performances (validation)
 - Etape 3 : Routine et suivi des performances

Etape 1a : développement de méthode

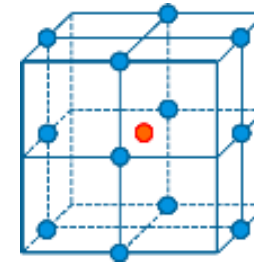
- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Azurad®, Design Expert®, JMP®, Minitab®, Modde®, NemrodW®, Statgraphics® ...
 - Utilisent des matrices de criblage (screening) pour les études préliminaires (Plackett-Burman, D-Optimal)
 - Utilisent des Surfaces de Réponse pour la modélisation des réponses et la recherche de l'optimum



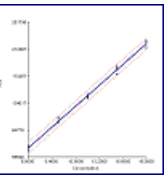
Central composite
3 factors, 15 exp.
5 levels



Doehlert
3 factors, 13 exp.
3, 5, 7 levels

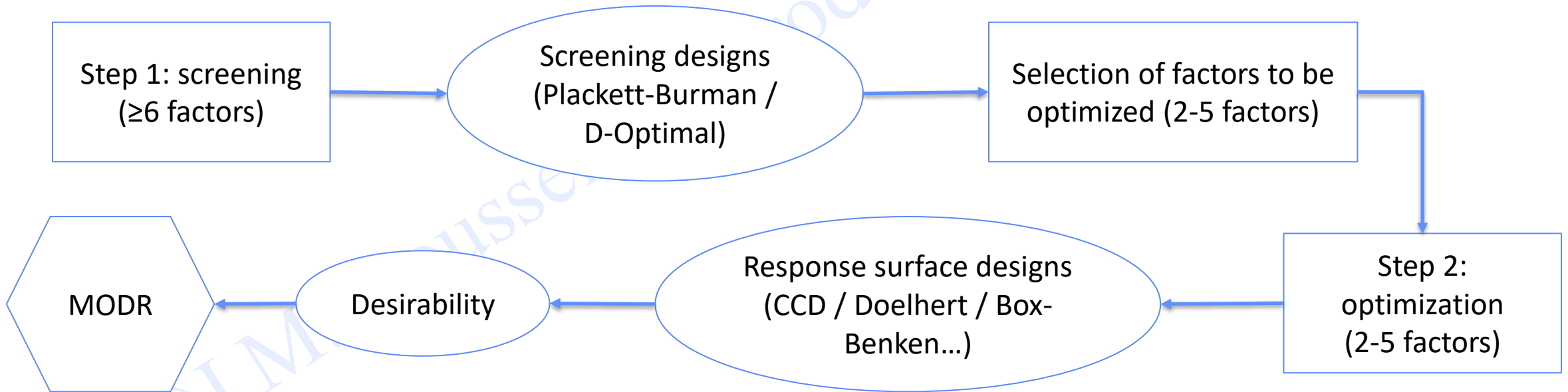


Box-Behnken
3 factors, 13 exp.
3 levels



Etape 1a : développement de méthode

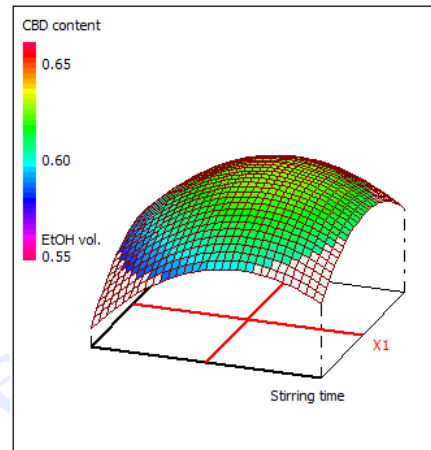
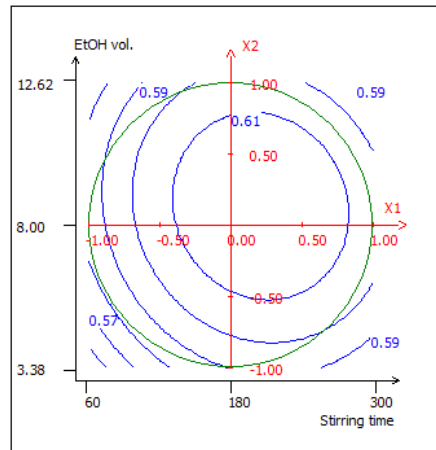
- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Azurad[®], Design Expert[®], JMP[®], Minitab[®], Modde[®], NemrodW[®], Statgraphics[®] ...



Etape 1a : développement de méthode

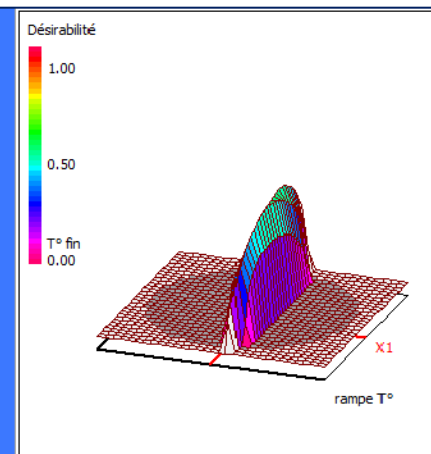
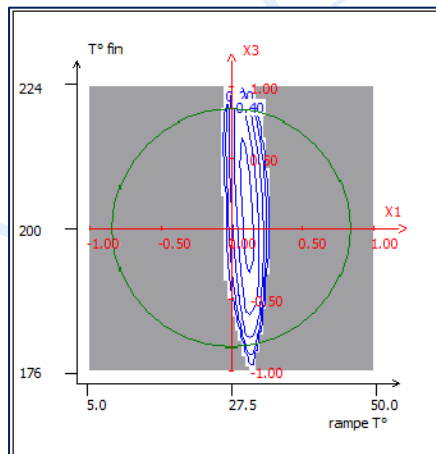
- La zone optimale calculée par la surface de réponse (MODR) peut être :

— Robuste



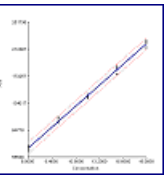
©NemrodW

— ou pas

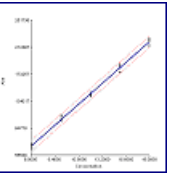
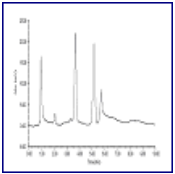


©NemrodW

Les fonctions de Désirabilité (p.e. Derringer) sont utilisées pour la détermination de la zone optimale (MODR)



Etape 1a : développement de méthode



- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Ont l'avantage de l'universalité (détachés de la technique analytique)
 - Peuvent avoir des difficultés à établir un modèle robuste
 - Etude complémentaire de robustesse
 - Peuvent avoir la limite de la « sécurité » (21CFR part 11)

Etape 1a : développement de méthode

- Dans le cas de la chromatographie liquide :
 - 4 solutions dominant clairement le sujet :



ACD AutoChrom®



ChromSword

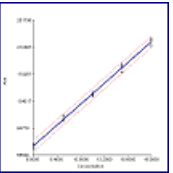
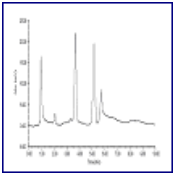
MOLNAR-INSTITUTE
for applied chromatography

DryLab®



Fusion QbD®

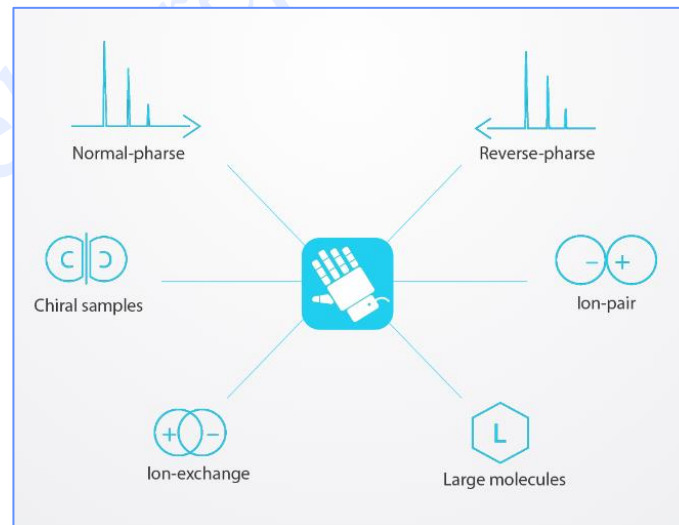
Etape 1a : développement de méthode



- L'intérêt des logiciels de développement de méthode réside dans leur capacité d'automatisation :
 - ACD AutoChrom®:
 - Interface (A/R) vers Agilent Chemstation, Agilent OpenLab Chemstation et Waters Empower
 - Import de données (Chrom. + MS, NMR, IR...)
 - ChromSword : Contrôle total des instruments Agilent et Waters, interface (A/R) vers Thermo Chromeleon
 - DryLab : Interface (A/R) vers Waters Empower
 - S-Matrix Fusion QbD : Interface A/R vers Waters Empower, Agilent OpenLab Chemstation et Thermo Chromeleon

Etape 1a : développement de méthode

- L'ensemble de ces logiciels peut optimiser différents types de techniques chromatographiques
 - Pour certains d'entre eux, le développement de méthodes en RP-HPLC peut s'appuyer sur des modèles de rétention
 - Les derniers développements vont dans le sens de l'adaptation des algorithmes pour les grosses molécules (protéines, oligonucléotides...)



©ChromSword

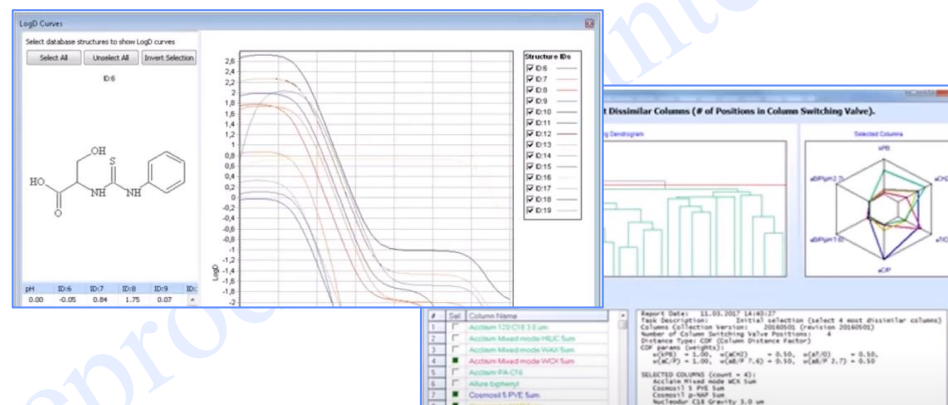
Etape 1a : développement de méthode

- ACD AutoChrom®

Option :

Analyse structurale et courbe LogD
Outils de comparaison/sélection de colonnes

↓
Buffer suggestion tool



Etape 1a : développement de méthode

- ACD AutoChrom®

Option :

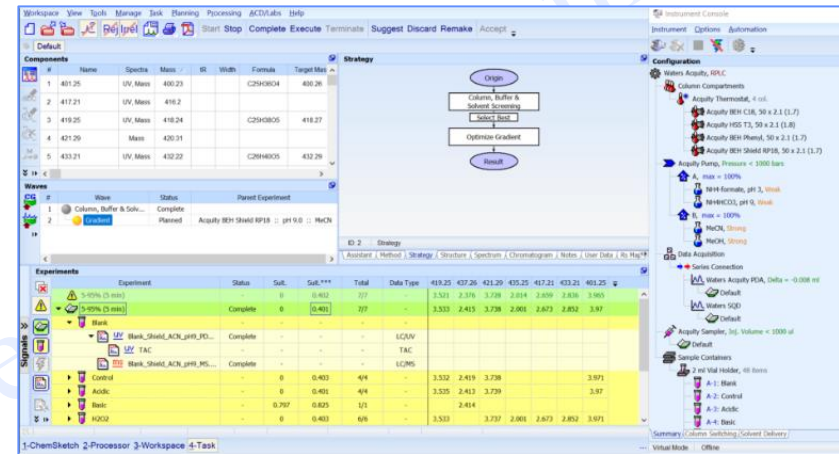
Analyse structurale et courbe LogD
Outils de comparaison/sélection de colonnes

↓
Buffer suggestion tool

Sélection des paramètres d'optimisation
et de leur domaine de variation

↓
Plan de criblage

↓
Préparation de la stratégie de
développement



Etape 1a : développement de méthode

- ACD AutoChrom®

Option :

Analyse structurale et courbe LogD
Outils de comparaison/sélection de colonnes

↓
Buffer suggestion tool

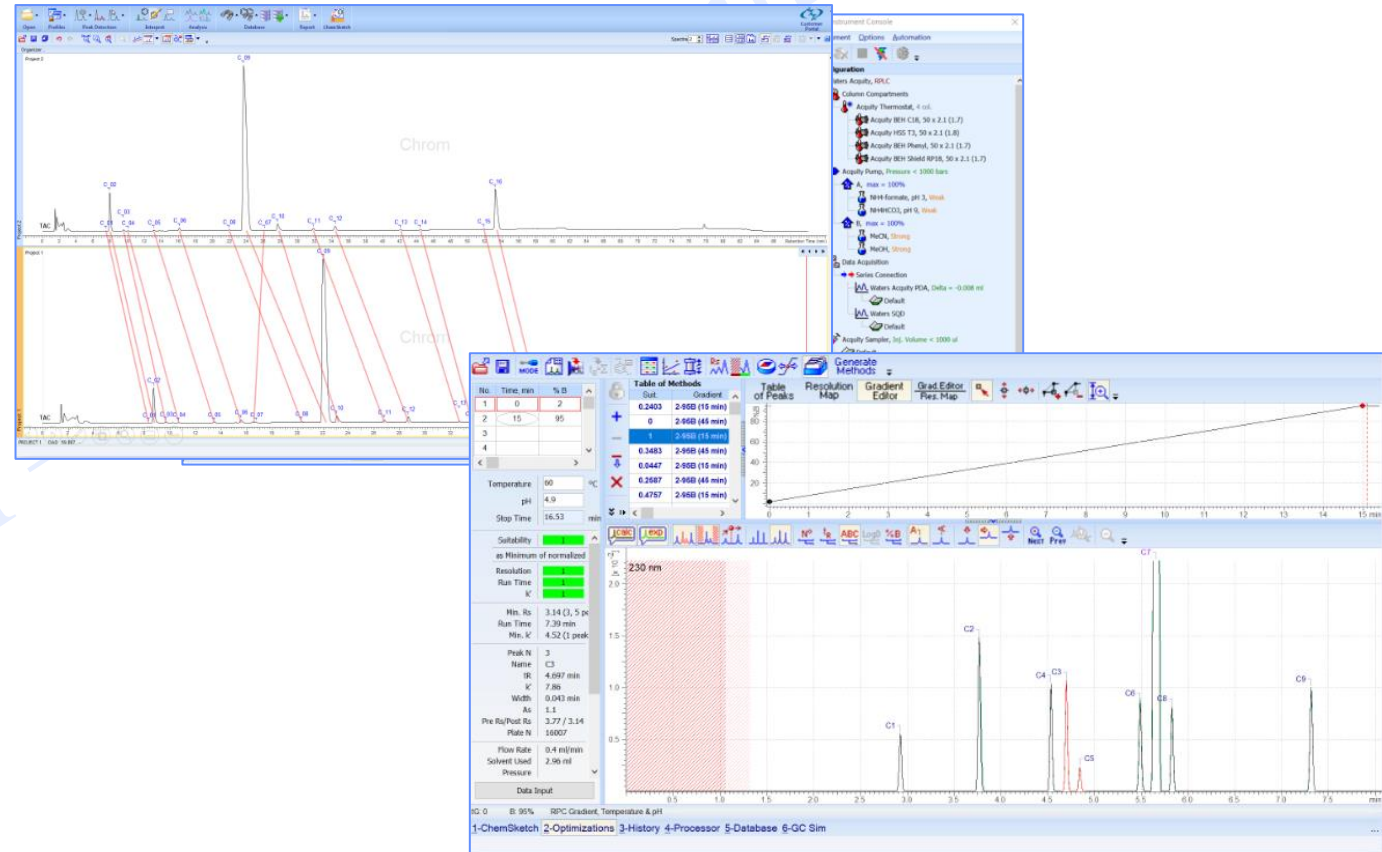
Sélection des paramètres d'optimisation
et de leur domaine de variation

↓
Plan de criblage

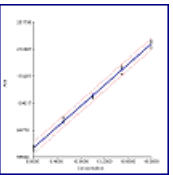
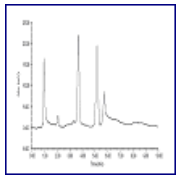
↓
Préparation de la stratégie de
développement

Acquisition des données

Peak tracking
Simulation



Etape 1a : développement de méthode



- ACD AutoChrom®

Option :

Analyse structurale et courbe LogD
Outils de comparaison/sélection de colonnes



Buffer suggestion tool



Sélection des paramètres d'optimisation
et de leur domaine de variation



Plan de criblage



Préparation de la stratégie de
développement

Acquisition des données

Peak tracking
Simulation

Etape 1a : développement de méthode

• ACD AutoChrom®

Option :

Analyse structurale et courbe LogD
Outils de comparaison/sélection de colonnes

↓
Buffer suggestion tool

Sélection des paramètres d'optimisation
et de leur domaine de variation

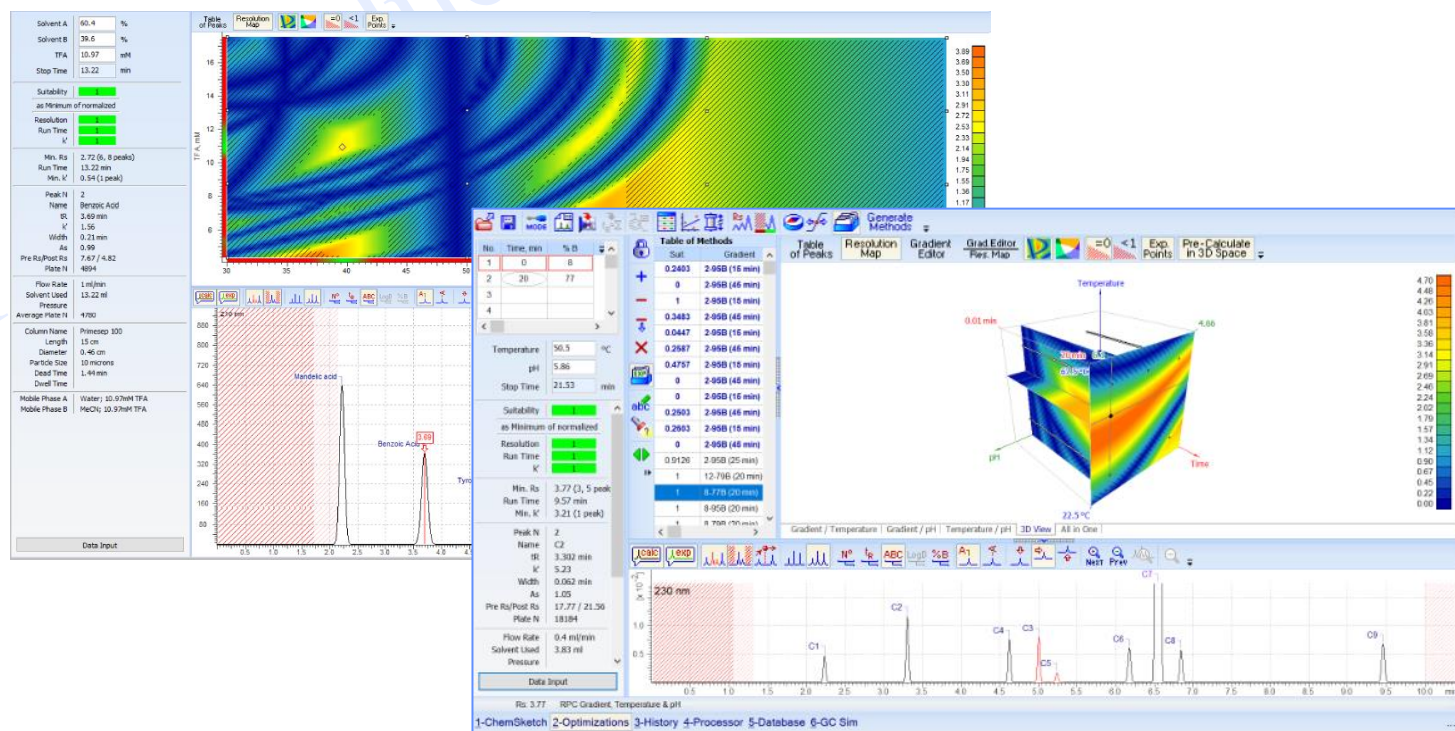
↓
Plan de criblage

↓
Préparation de la stratégie de
développement

Acquisition des données

Peak tracking
Simulation

Définition de la MODR



Etape 1a : développement de méthode

- ChromSword®

Identification des paramètres à optimiser

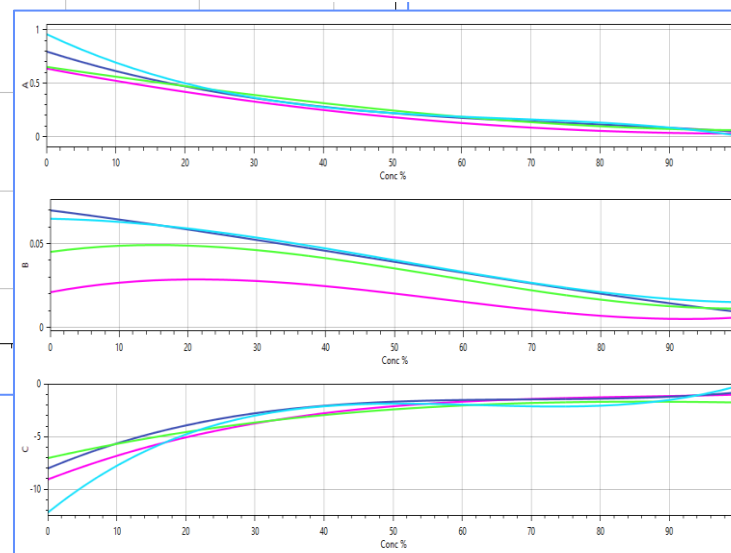
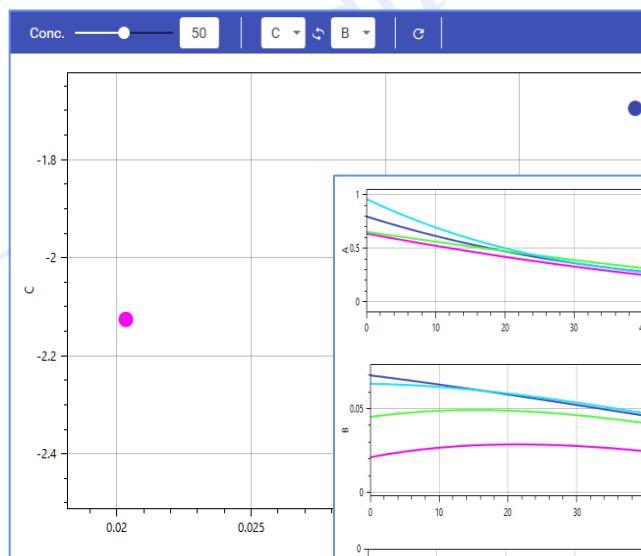


Option de sélection de phases stationnaires
(**Column Viewer**)

Select a set of columns based on the solvatic retention model :

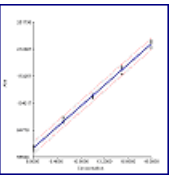
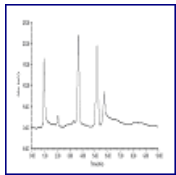
$$\ln k = a(S) + b(dG, H_2O) + c$$

- a - size selectivity; b - polar selectivity; c - phase ratio with SP and MP phase parameters



- ☒ ZorbaxEclipse+C18, A
- ☒ Zorbax SB AQ_RRHD A/M
- ☒ ZorbaxEclipsePhenylHexy A/M
- ☒ Zorbax SB C-18 A

Etape 1a : développement de méthode



- ChromSword®

Identification des paramètres à optimiser
↓
Option de sélection de phases stationnaires
(**Column Viewer**)

Screening de colonnes (6 à 24), solvants
(2 à 4) et tampons (2 à 6)
(**Scout**)
↓
Premières optimisations P. Stat., P. Mob.
et gradient
(**Developer**)

Peak tracking
Simulation

Non

Séparation « raisonnable » ?

Oui

Oui

Séparation optimale ?

Non

Peak tracking
Simulation

Optimisation T° et gradient
(**Developer (Optimisation)**)

Non

Séparation « raisonnable » ?

Etape 1a : développement de méthode

- ChromSword®

Identification des paramètres à optimiser
↓
Option de sélection de phases stationnaires
(**Column Viewer**)

Screening de colonnes (6 à 24), solvants
(2 à 4) et tampons (2 à 6)
(**Scout**)
↓
Premières optimisations P. Stat., P. Mob.
et gradient
(**Developer**)

Peak tracking
Simulation

Séparation « raisonnable » ?

Non

Oui

Séparation optimale ?

Non

Oui

Peak tracking
Simulation

Optimisation T° et gradient
(**Developer (Optimisation)**)

Non

Séparation « raisonnable » ?

Oui

Non

Peak tracking
Simulation

Optimisation gradient
(**Developer (Samp. Profiling)**)

Non

Etape 1a : développement de méthode

- ChromSword®

Définition de la MODR

Peak tracking
Simulation

Optimisation T° et gradient
(Developer (Optimisation))

Identification des paramètres à optimiser
↓
Option de sélection de phases stationnaires
(Column Viewer)

Séparation optimale ?

Séparation « raisonnable » ?

Peak tracking
Simulation

Optimisation gradient
(Developer (Samp. Profiling))

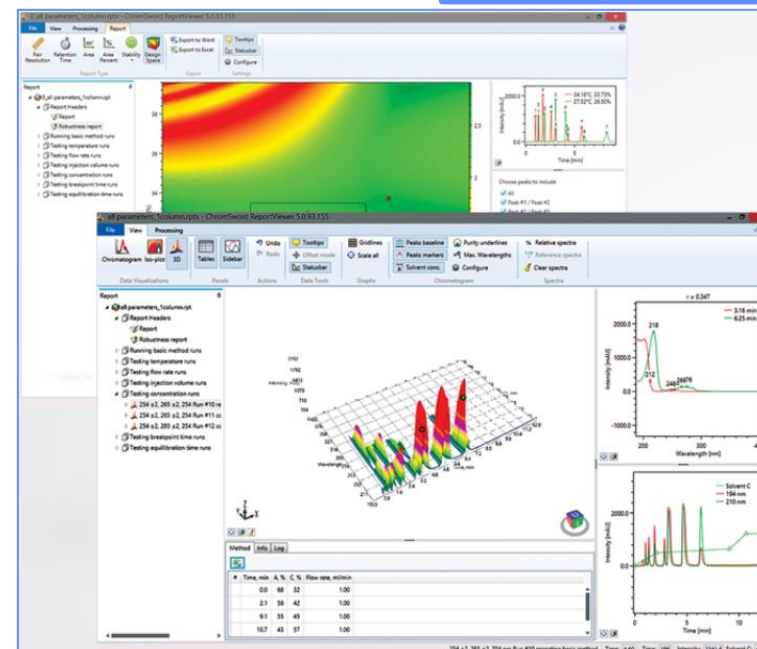
Screening de colonnes (6 à 24), solvants
(2 à 4) et tampons (2 à 6)

Peak tracking
Simulation

(Scout)

Premières optimisations P. Stat., P. Mob.
et gradient
(Developer)

Séparation « raisonnable » ?



Etape 1a : développement de méthode

- DryLab®

Identification des paramètres à optimiser



Création du plan de criblage (2-12 exp.)

Automation conditions

Import runs Empower Login

Automation Options

Machine Data

Instrument ID: 1 pH Buffer System: No pH Mixing

No. Solvent Lines: 4 Detector Type: UV/Vis

Wavelength [nm]: 254 Eluent Comp: Ternary

Method Options

Instrument Method Tmpl.: R101_soybean_12_Runs05112019

Sample Set Name: soybean_12_Runs27072020

Column/Plate/Vials

B [ACN] in: Channel B B2 [MeOH]: Channel C Vial No.: ANSI-48Vial2mLHolder UV/VIS 1: 262 UV/VIS 2: 0 % B2: 0

Equilibration Time/Run Time

Run Time Short/Long: 10 / 30 [min]

Eq. Time Short/Long: 3 / 5 [min]

Return Time/Hold Time

Return to Start-%B [min]: 0.1 End-%B Hold [min]: 2 %B: 80

Run #	tG [min]	T [°C]	tC	Replicates	Equ. Time
Injection 1	10	30	0	1	3
Injection 2	30	30	0	1	3
Injection 3	10	30	50	1	5
Injection 4	30	30	50	1	3
Injection 5	10	30	100	1	5
Injection 6	30	30	100	1	3

Gradient Program	Time	%B	FlowRate[mL/Min]
Gradient Start	0	5	0.3
Gradient End	10 / 30	80	0.3
End-%B Hold	12 / 32	80	0.3
Return to Start-%B	12.1 / 32.1	5	0.3
End of Run	12.1 / 32.1	5	0.3

Write Methods Close

[DataBase:Local] [Project:soybean] [User:system]

Etape 1a : développement de méthode

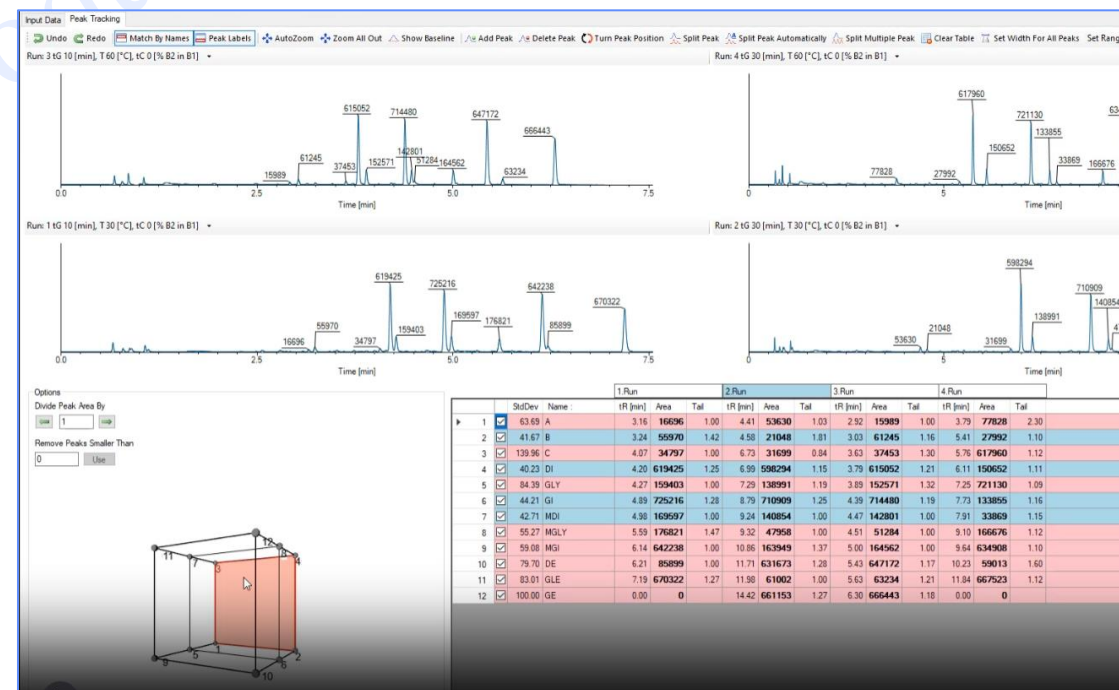
- DryLab®

Identification des paramètres à optimiser



Création du plan de criblage (2-12 exp.)

Peak tracking
(UV / MS)



Etape 1a : développement de méthode

- DryLab®

Identification des paramètres à optimiser



Création du plan de criblage (2-12 exp.)

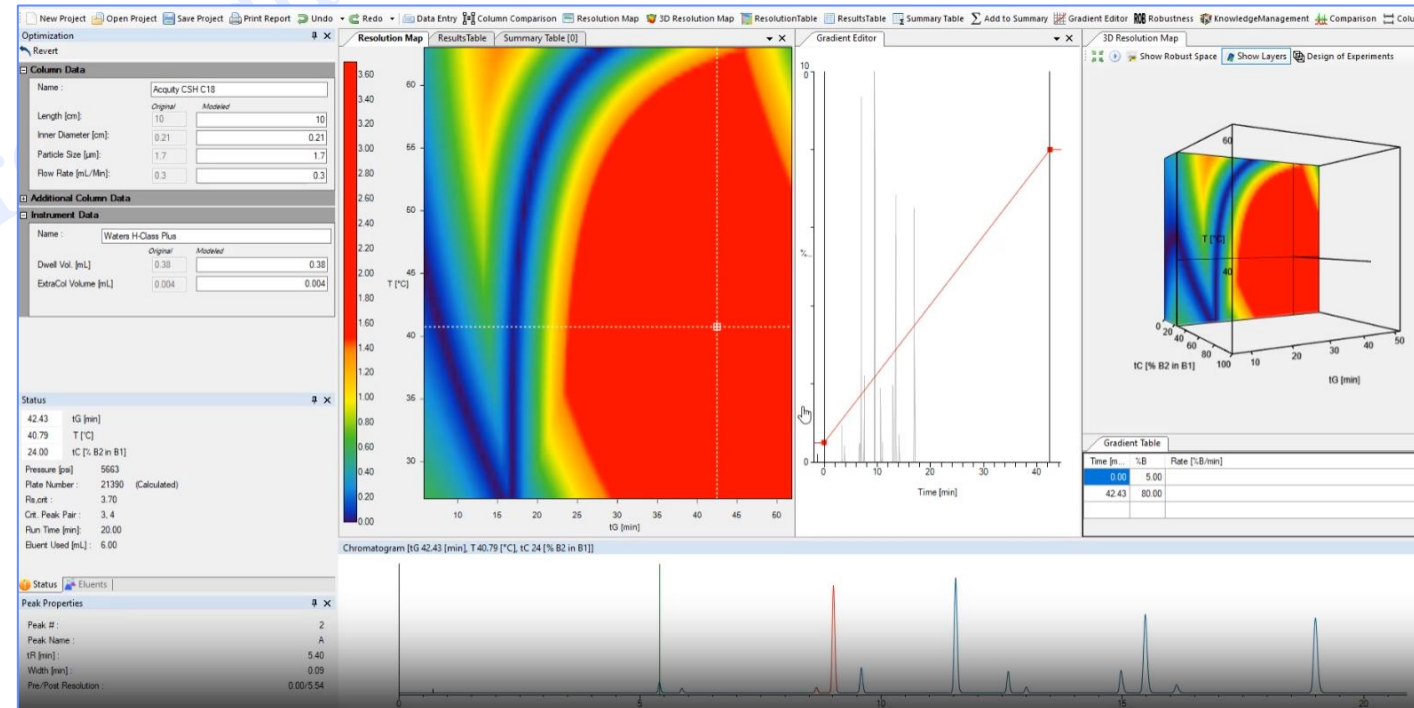
Peak tracking
(UV / MS)

Modélisation

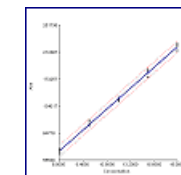
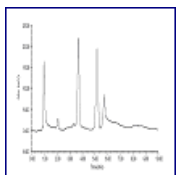


Affinage du modèle :

- Modèle de soustraction hydrophobe (L. Snyder/J. Dolan)
- Ajouts des facteurs débit, Dwell time, Gradient acc. dans le modèle
- Utilitaire « Column match »



Etape 1a : développement de méthode



- DryLab®

Identification des paramètres à optimiser
↓
Création du plan de criblage (2-12 exp.)

Peak tracking
(UV / MS)

Modélisation

↓
Affinage du modèle :

- Modèle de soustraction hydrophobe (L. Snyder/J. Dolan)
- Ajouts des facteurs débit, Dwell time, Gradient acc. dans le modèle
- Utilitaire « Column match »

Séparation optimale ?

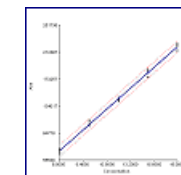
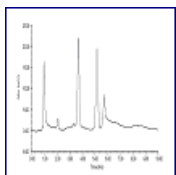
Oui

Non

Sélection de 2-3 facteurs
Plan factoriel complet

Peak tracking
Simulation

Etape 1a : développement de méthode



• DryLab®

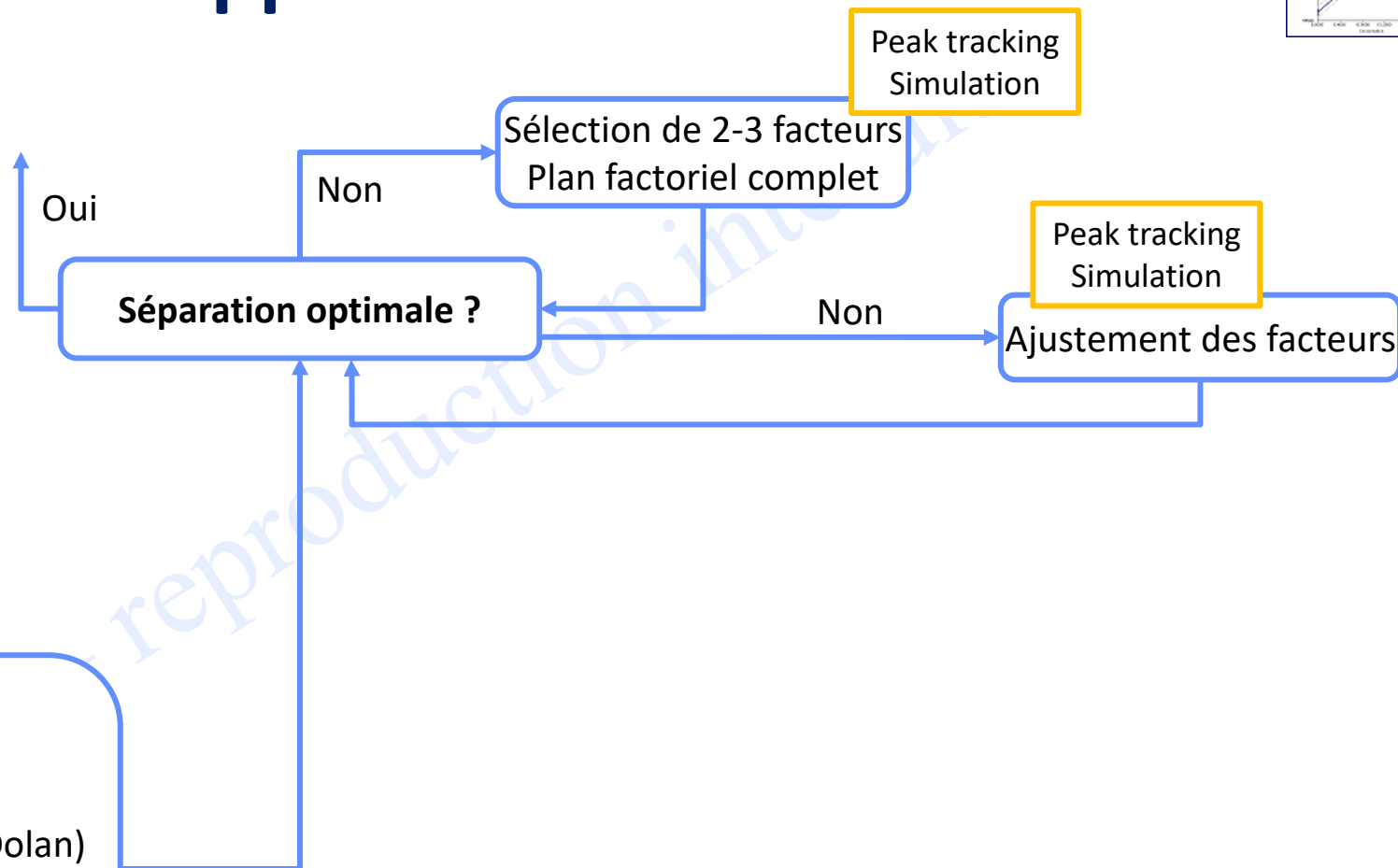
Identification des paramètres à optimiser
↓
Création du plan de criblage (2-12 exp.)

Peak tracking
(UV / MS)

Modélisation

↓
Affinage du modèle :

- Modèle de soustraction hydrophobe (L. Snyder/J. Dolan)
- Ajouts des facteurs débit, Dwell time, Gradient acc. dans le modèle
- Utilitaire « Column match »



Etape 1a : développement de méthode

• DryLab®

Identification des paramètres à optimiser
↓
Création du plan de criblage (2-12 exp.)

Peak tracking
(UV / MS)

Modélisation

↓
Affinage du modèle :

- Modèle de soustraction hydrophobe (L. Snyder/J. Dolan)
- Ajouts des facteurs débit, Dwell time, Gradient acc. dans le modèle
- Utilitaire « Column match »

Optimized conditions

Oui

Non

Séparation optimale ?

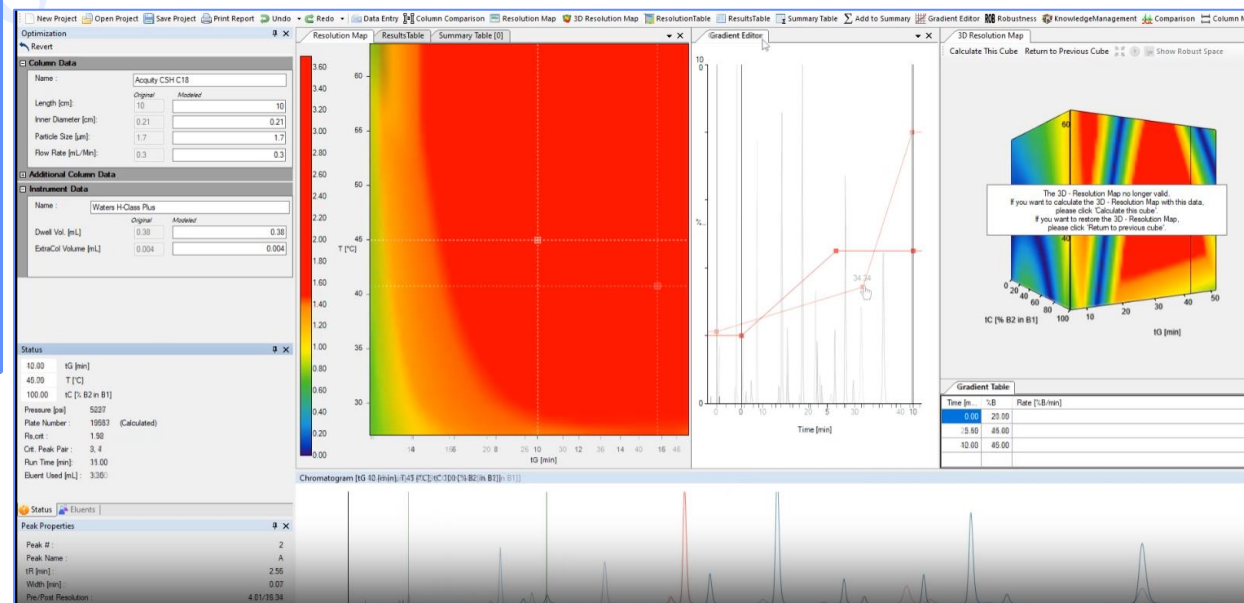
Sélection de 2-3 facteurs
Plan factoriel complet

Peak tracking
Simulation

Non

Peak tracking
Simulation

Ajustement des facteurs



Etape 1a : développement de méthode

- Fusion QbD®

Identification des paramètres à optimiser

Screening
D-optimal

Separation Mode

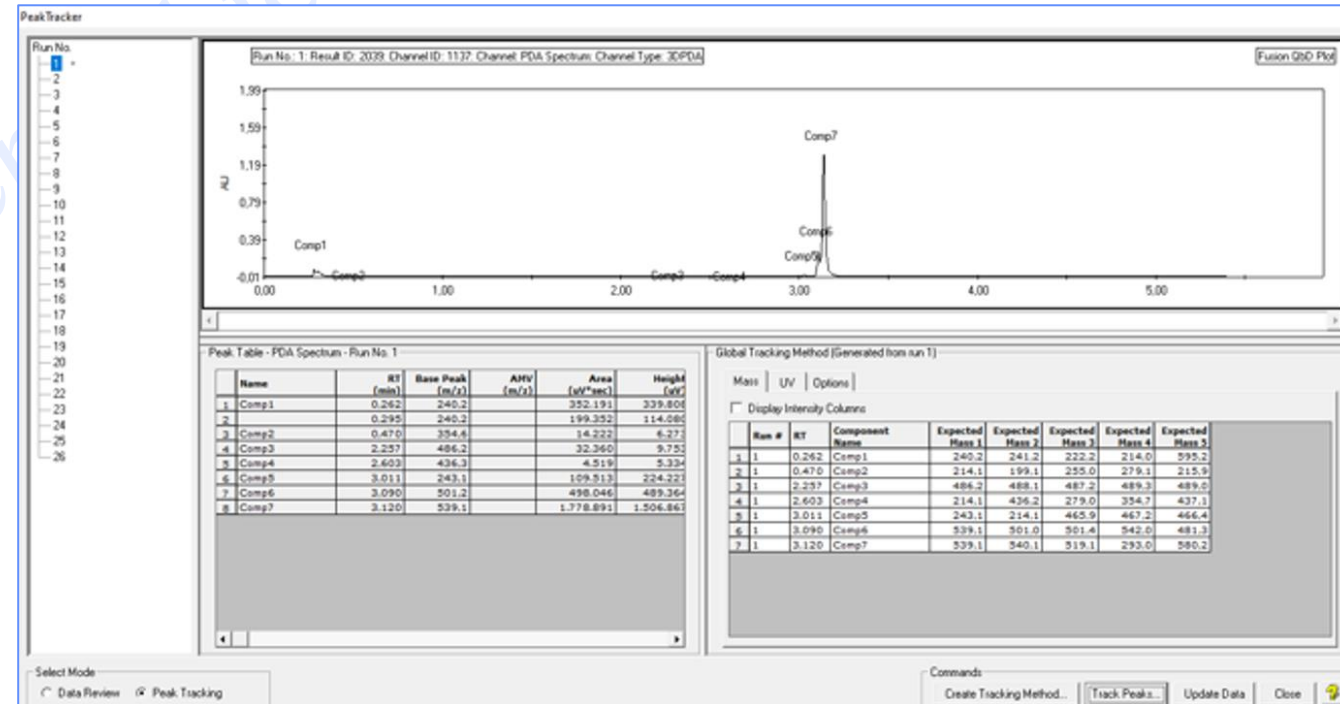
- Reversed Phase (RPC)
- Normal Phase (NPC)
- Chiral - RPC
- Chiral - NPC
- HILIC
- Ion Exchange
- Size Exclusion - Gel Permeation
- Size Exclusion - Gel Filtration

Experiment Type

- Screening
- Optimization
- Replication Strategy

Optimisation
Surface de réponse

Peak tracking
Modélisation

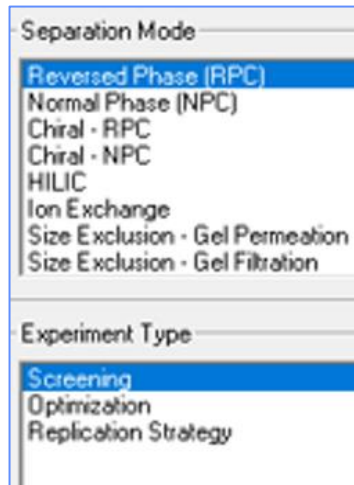


Etape 1a : développement de méthode

• Fusion QbD®

Identification des paramètres à optimiser

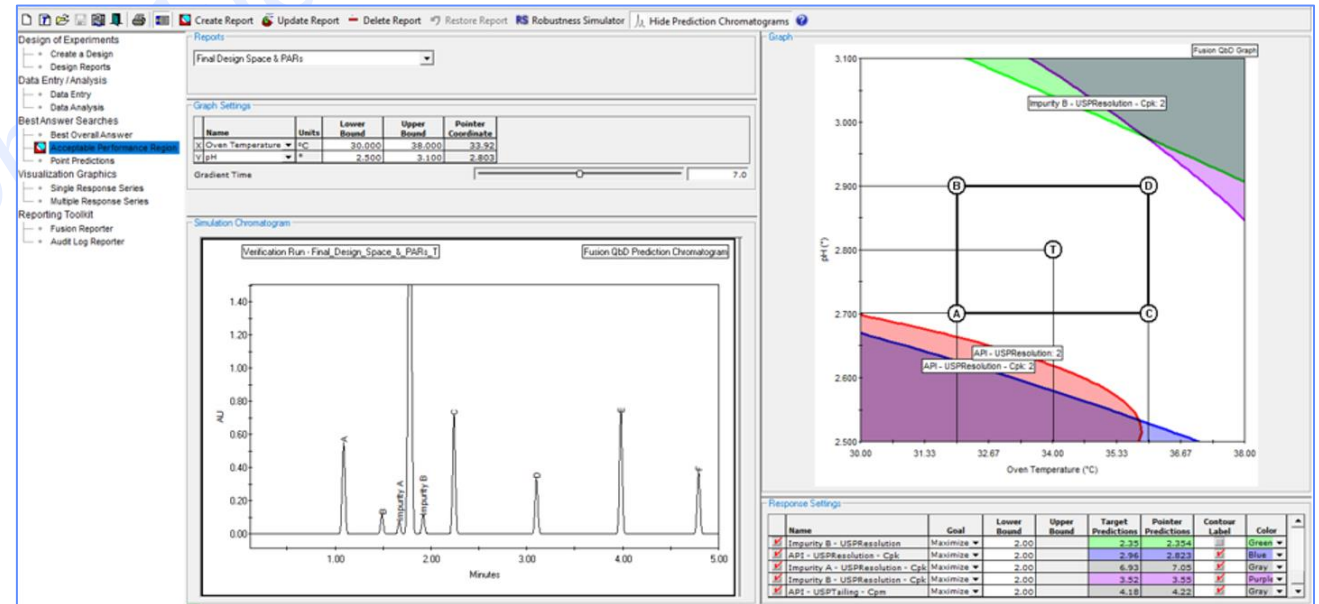
Screening
D-optimal



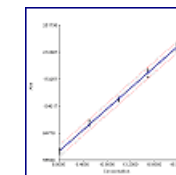
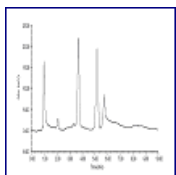
Optimisation
Surface de réponse

Peak tracking
Modélisation

Estimation de la MODR



Etape 1a : développement de méthode



• Fusion QbD®

Identification des paramètres à optimiser

Screening
D-optimal

Separation Mode

- Reversed Phase (RPC)
- Normal Phase (NPC)
- Chiral - RPC
- Chiral - NPC
- HILIC
- Ion Exchange
- Size Exclusion - Gel Permeation
- Size Exclusion - Gel Filtration

Experiment Type

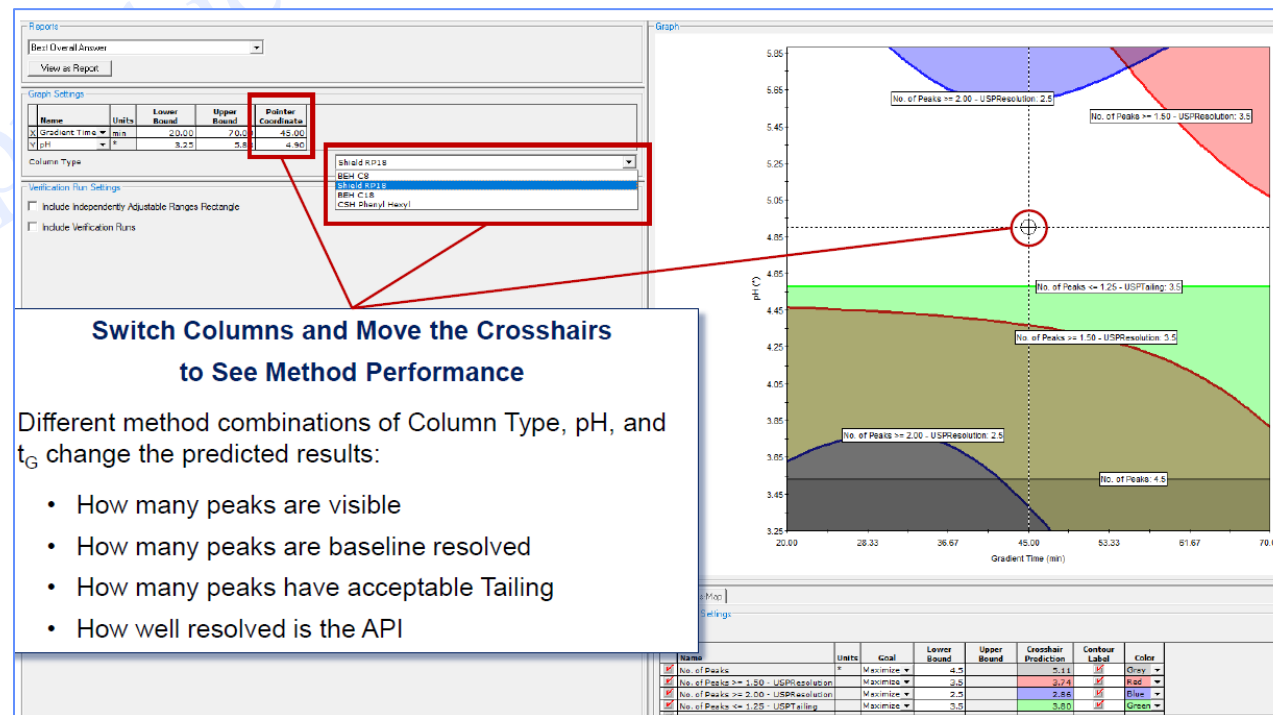
- Screening
- Optimization
- Replication Strategy

Optimisation
Surface de réponse

Peak tracking
Modélisation

Estimation de la MODR

Option « column switch »
Modélisation avec une autre
phase stationnaire

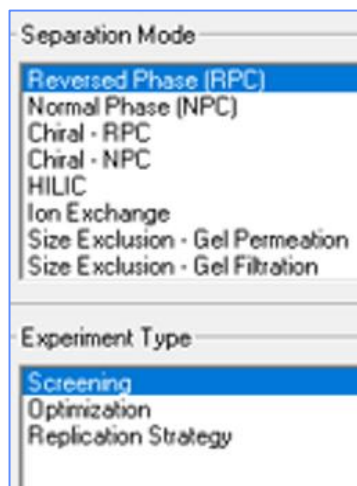


Etape 1a : développement de méthode

• Fusion QbD®

Identification des paramètres à optimiser

Screening
D-optimal



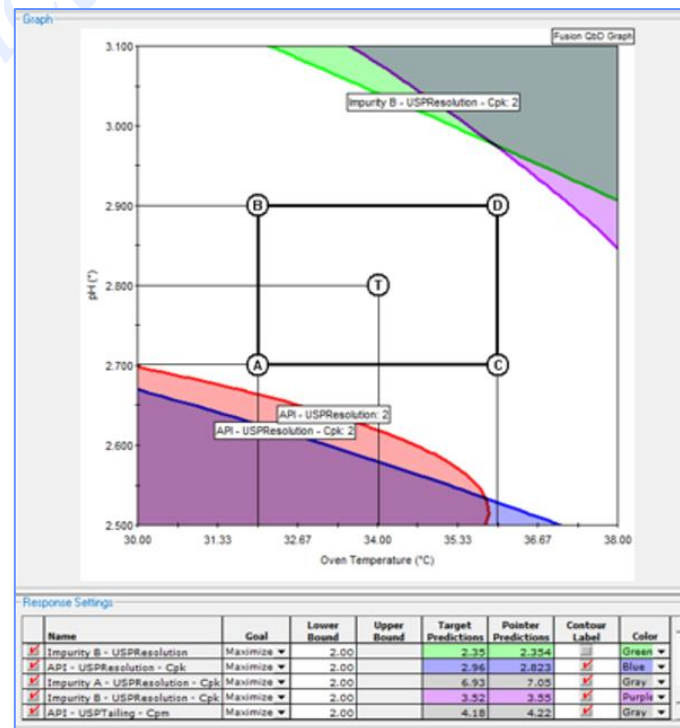
Optimisation
Surface de réponse

Peak tracking
Modélisation

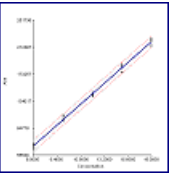
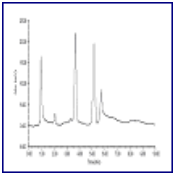
Estimation de la MODR

Définition de la MODR

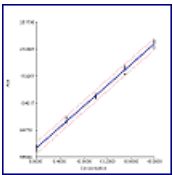
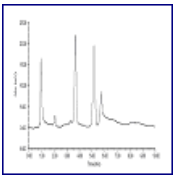
Option « column switch »
Modélisation avec une autre
phase stationnaire



Etape 1a : développement de méthode



- 2 remarques complémentaires :
 - Fusion QbD®
 - Utilisant des Plans d'expériences, le logiciel va s'apparenter à un logiciel de DoE :
 - Possibilité de traiter d'autres techniques analytiques (GC, CE, SFC, Dissolution....)
 - Dans leur configuration optimale ces outils ont besoin de systèmes « aménagés », l'investissement s'en ressent !
 - Vannes de sélection de solvant
 - Vannes de sélection de colonne

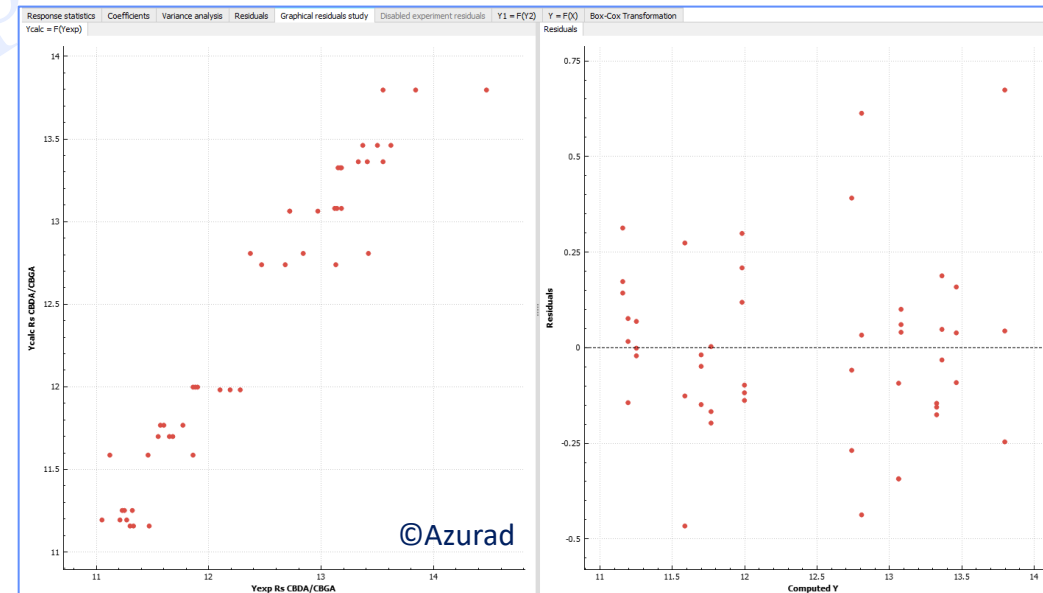


Etape 1b : robustesse

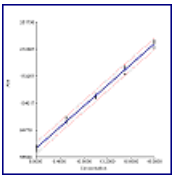
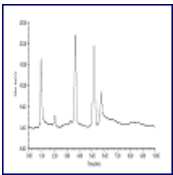
- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Azurad®, Design Expert®, JMP®, Minitab®, Modde®, NemrodW®, Statgraphics® ...
 - Utilisent des matrices factorielles complètes ou fractionnaires
 - Proposent une analyse détaillée du modèle

Response statistics	Coefficients	Variance analysis	Residuals	Graphical residuals study	Disabled experiment residuals	Y1
	Squares sum	Degrees of freedom	Mean square	Ratio	p value %	
Regression	36.748	9	4.083	77.135	0.0000	***
Residuals	2.491	38	0.066			
Lack of fit	0.798	6	0.133	2.511	4.1817	*
Error	1.694	32	0.053			
Total	39,240	47				

©Azurad

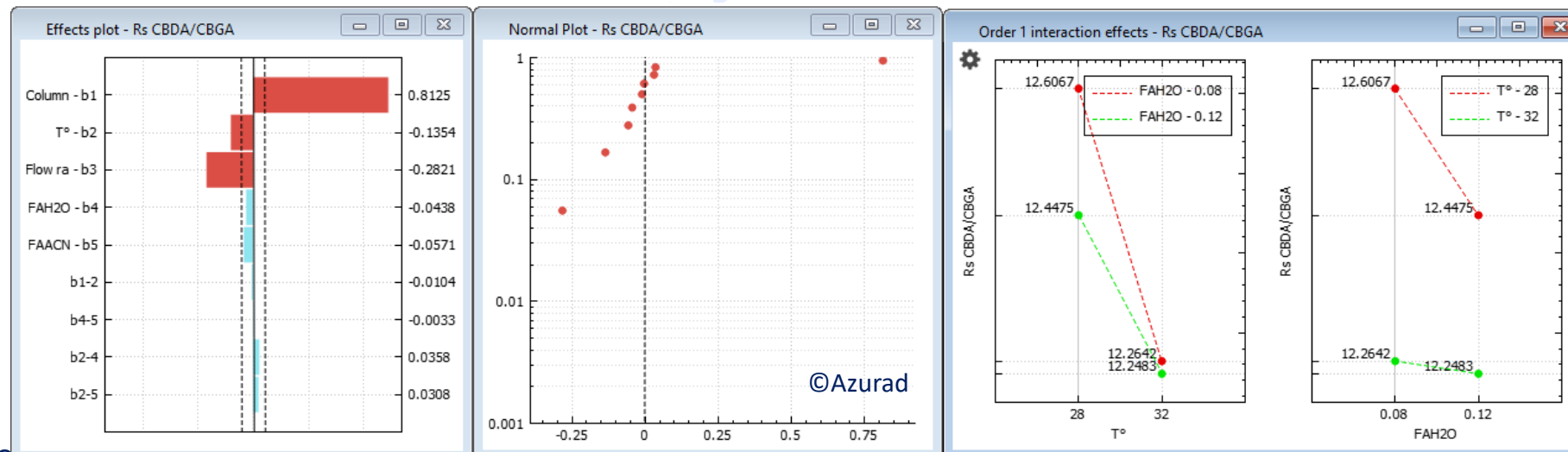


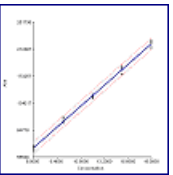
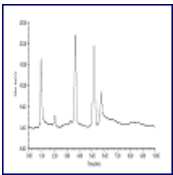
©Azurad



Etape 1b : robustesse

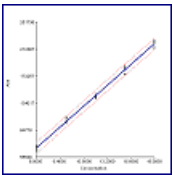
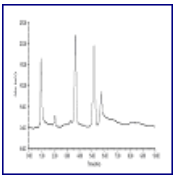
- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Azurad[®], Design Expert[®], JMP[®], Minitab[®], Modde[®], NemrodW[®], Statgraphics[®] ...
 - Utilisent des matrices factorielles complètes ou fractionnaires
 - Proposent une analyse détaillée du modèle
 - Proposent une analyse détaillée des effets





Etape 1b : robustesse

- Dans le cas général :
 - Logiciel de traitements de Plans d'expériences (DoE)
 - Azurad[®], Design Expert[®], JMP[®], Minitab[®], Modde[®], NemrodW[®], Statgraphics[®] ...
 - Utilisent des matrices factorielles complètes ou fractionnaires
 - Proposent une analyse détaillée du modèle
 - Proposent une analyse détaillée des effets
 - Ne proposent pas d'outils de comparaison à des critères d'acceptation
 - Ne proposent pas d'analyse globale des effets (zone robuste : MODR)



Etape 1b : robustesse

- Dans le cas de la chromatographie liquide :



ACD AutoChrom[®]

- Pas de solution interne (les méthodes développées sont robustes par construction!)
- Ajout d'une passerelle vers JMP[®] pour l'utilisation de DoE

Create Experimental Design

Design Type

☐ Full Factorial Design

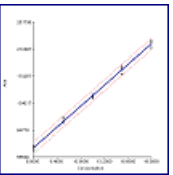
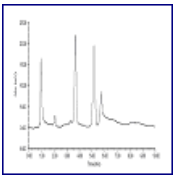
☐ Fractional Factorial Design

☒ Plackett - Burman Design

☐ Main Effects Screening Design (Generated by JMP® Statistical Software)

Number of Runs: 12

Factor	Units	Nominal Value	Lower Value	Upper Value
Ammonium Formate	mM	10	9.7	10.3
pH		3	2.85	3.15
Flow Rate	ml/min	0.43	0.417	0.443
Temperature	°C	30	27	33
Initial Gradient %	%	35	34	36
Gradient % Step	%	60	59	61
Gradient Time Step	min	40	36	44

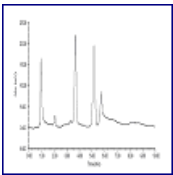


Etape 1b : robustesse

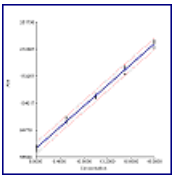
- Dans le cas de la chromatographie liquide :



- Option **AutoRobust®** :
 - OFAT, jusqu'à 10 facteurs (1-5 niveaux)
 - Obtention de PARs au sens ICH Q14
 - Multivarié : robustesse d'une MODR
 - Plan factoriel complet (jusqu'à 5 facteurs à 2 niveaux ou 3 facteurs à 3 niveaux)
 - Plan de criblage de Plackett-Burman (jusqu'à 7 facteurs à 2-5 niveaux)
- Analyse des effets



Etape 1b : robustesse

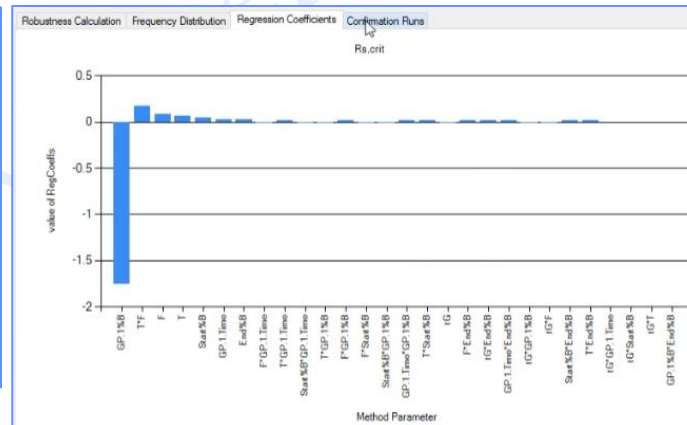
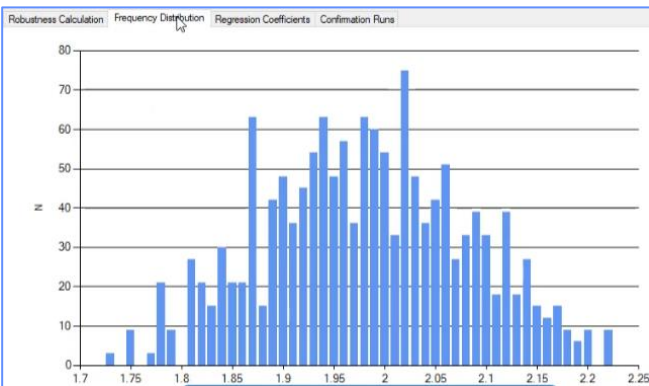
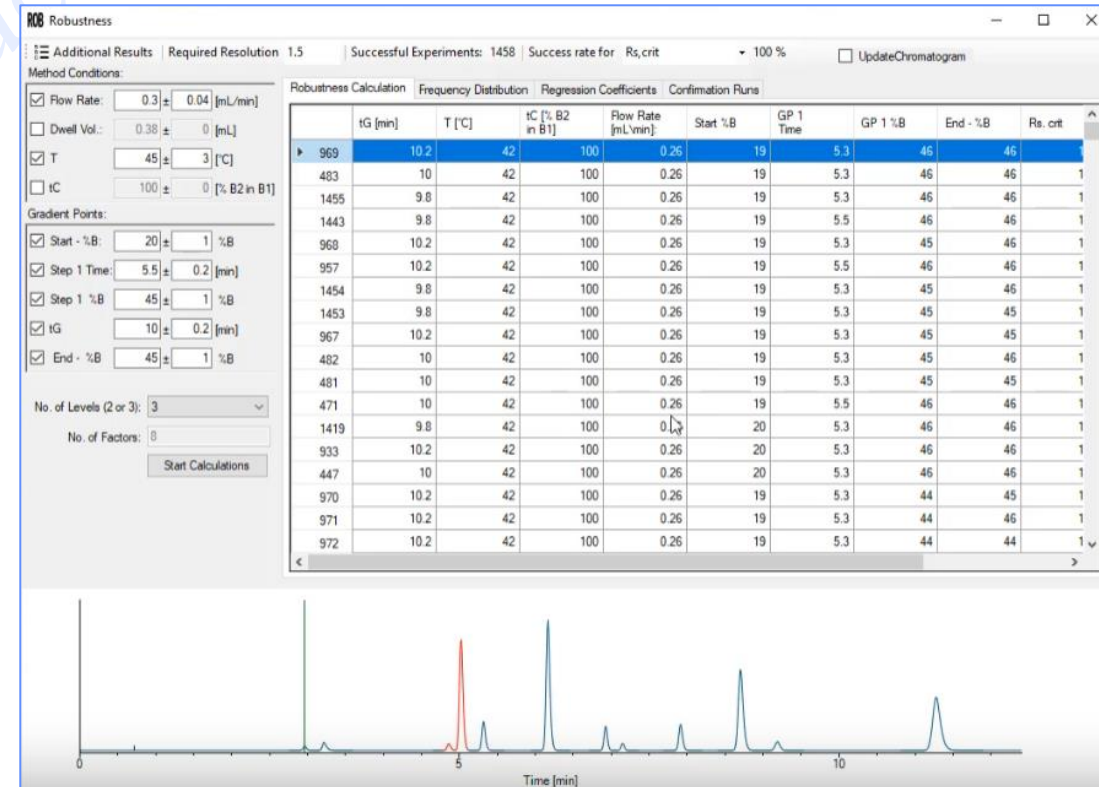


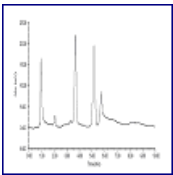
- Dans le cas de la chromatographie liquide :

MOLNAR-INSTITUTE
for applied chromatography

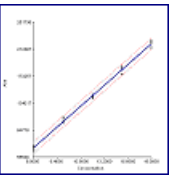
DryLab®

- Robustesse « in silico » : simulation d'un plan factoriel complet à 3 niveaux dans l'espace de conception
- Analyse des effets





Etape 1b : robustesse

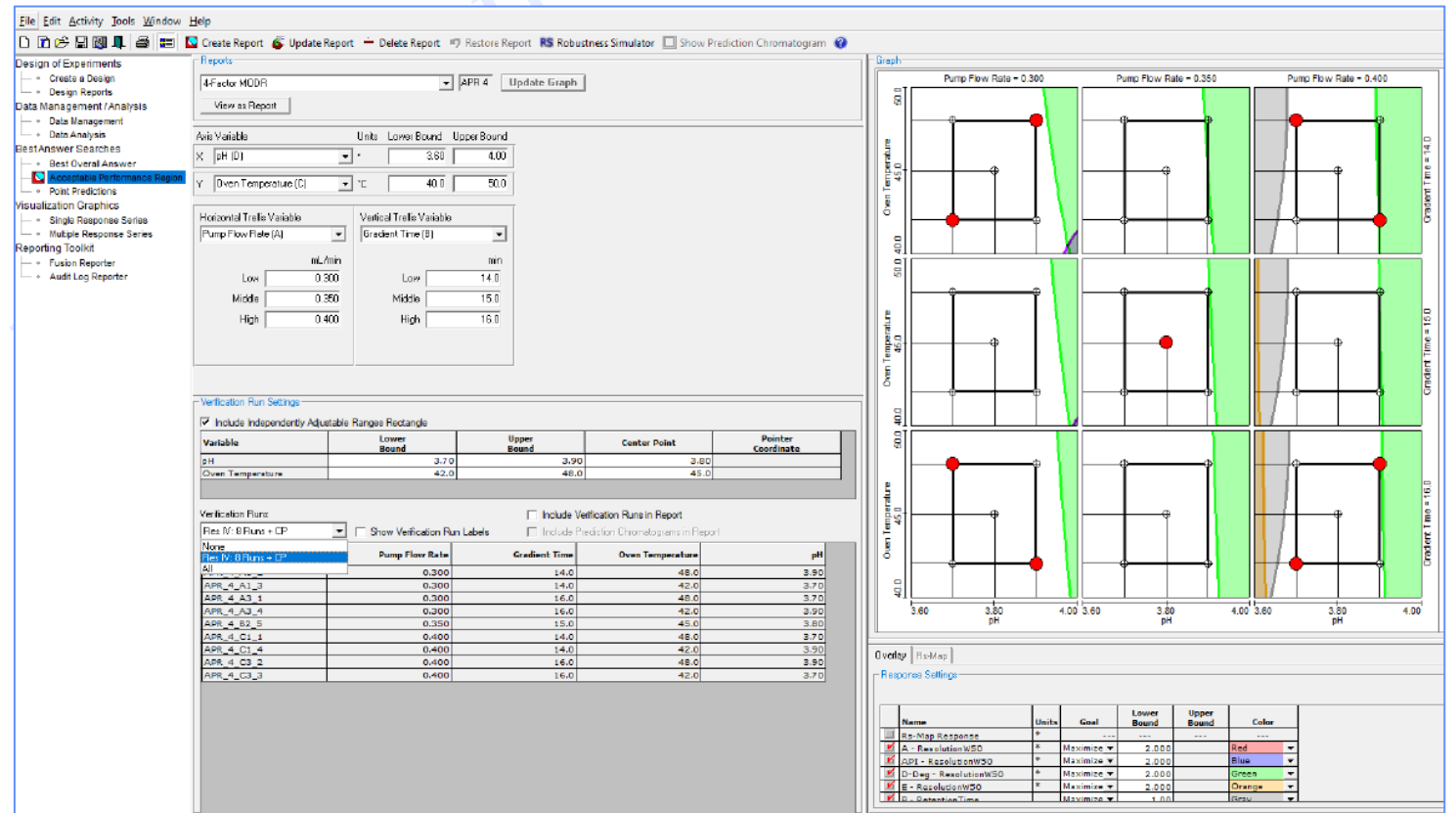


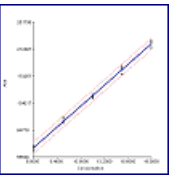
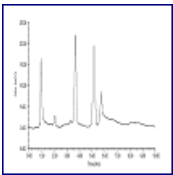
- Dans le cas de la chromatographie liquide :



Fusion QbD®

- Robustesse « in silico » : simulation de Monte Carlo
- Détermination de la « MODR robuste »



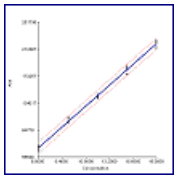
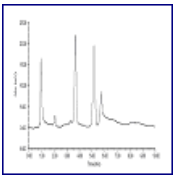


Etape 1b : robustesse

- Dans le cas des logiciels d'évaluation des performances des méthodes :



- Pas d'information du fournisseur depuis 2022, pas de détails sur le site web.
- Possibilité d'import de modules R via une interface dédiée

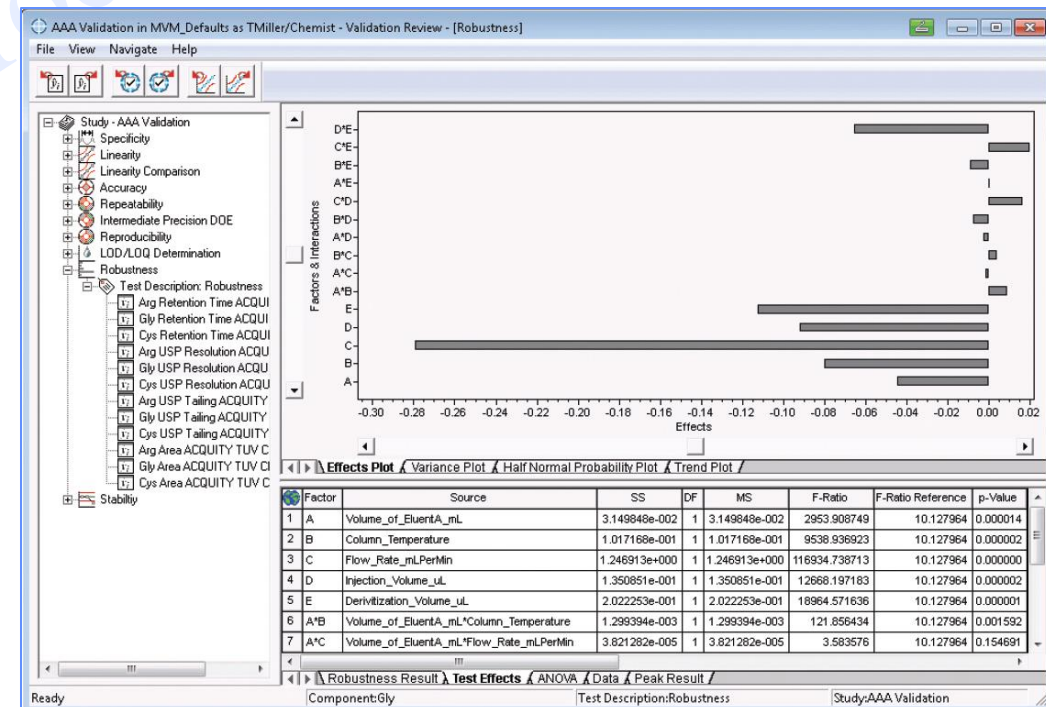


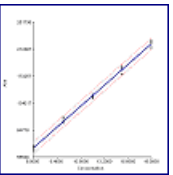
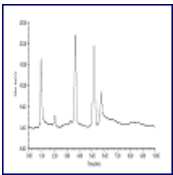
Etape 1b : robustesse

- Dans le cas des logiciels d'évaluation des performances des méthodes :

Waters™ Empower 3 MVM

- Matrices factorielles complètes et fractionnaires, matrices de screening de Plackett-Burman
 - Analyse détaillée du modèle
 - Analyse détaillée des effets
- Option d'Empower
 - Interface totale avec Empower
 - Dédié Chromatographie





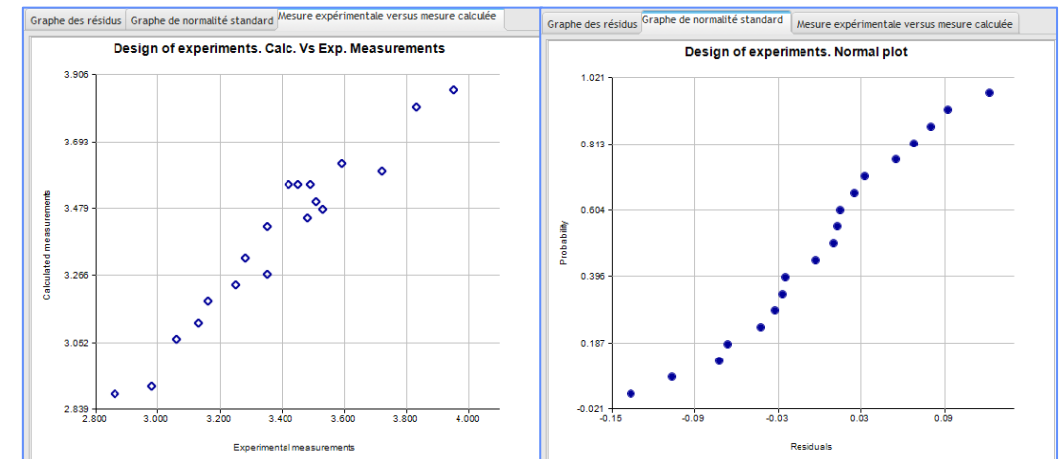
Etape 1b : robustesse

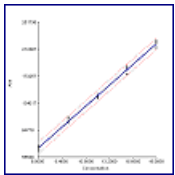
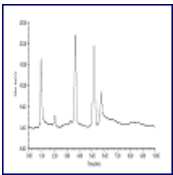
- Dans le cas des logiciels d'évaluation des performances des méthodes :



- Matrices factorielles complètes et fractionnaires, matrices de screening de Plackett-Burman
 - Analyse détaillée du modèle

Test du modèle de combinaison linéaire des effets					
Coefficient de détermination R^2	9,414756e-01	Ra^2	9,042328e-01	Variance de la valeur moyenne (COV)	5,397727e-02
Test F (corrélation)	25,279	Valeur de F (table)	3,01	☒ Satisfaisant	☐ Nécessite décision
Proba. p % (corrélation)	0,00	α (alpha) %	5,00	☒ Satisfaisant	☐ Nécessite décision
Test F (défaut d'ajustement)	7,296	Valeur de F (table)	19,38	☒ Satisfaisant	☐ Nécessite décision
Proba. p % (Défaut d'ajustement)	12,63	α (alpha) %	5,00	☒ Satisfaisant	☐ Nécessite décision
				☐ Non satisfaisant	☐ Non satisfaisant





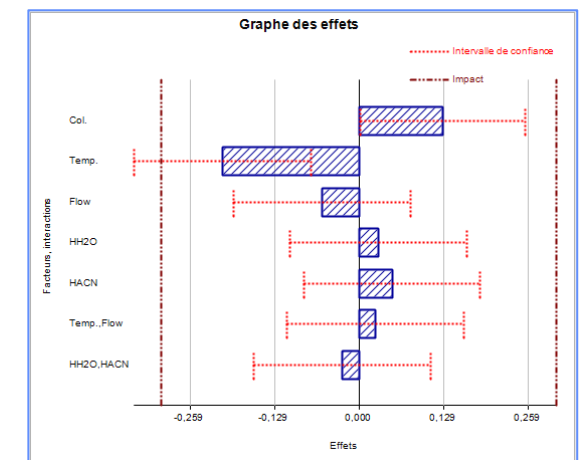
Etape 1b : robustesse

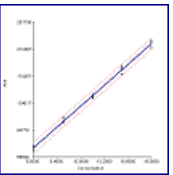
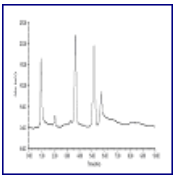
- Dans le cas des logiciels d'évaluation des performances des méthodes :



- Matrices factorielles complètes et fractionnaires, matrices de screening de Plackett-Burman
 - Analyse détaillée du modèle
 - Analyse détaillée des effets et comparaison à des limites d'acceptation

Facteur	Effet	Effet (%)	Écart-type	Interv. confiance	Valeur F	Stat. F	Valeur de p (%)	Valeur de t	Stat. t	Valeur de p (%)	Valeur critique de l'effet (abs)	Impact sur la réponse
Col.	0,129	7,13	0,057	0,126	5,055	(4,84)	*(4,60)	2,248	(2,20)	*(4,60)	0,126	
Temp.	-0,209	-11,62	0,062	0,135	11,576	(4,84)	** (0,59)	3,402	(2,20)	** (0,59)	0,135	***
Flow	-0,057	-3,16	0,062	0,135	0,854	n.s.(4,84)	n.s.(37,52)	0,924	n.s.(2,20)	n.s.(37,52)	0,135	
HH2O	0,029	1,63	0,062	0,135	0,228	n.s.(4,84)	n.s.(64,25)	0,477	n.s.(2,20)	n.s.(64,25)	0,135	
HACN	0,051	2,81	0,062	0,135	0,677	n.s.(4,84)	n.s.(42,82)	0,823	n.s.(2,20)	n.s.(42,82)	0,135	
Temp.,Flow	0,026	1,422	0,062	0,135	0,173	n.s.(4,84)	n.s.(68,51)	0,416	n.s.(2,20)	n.s.(68,51)	0,135	
HH2O,HACN	-0,026	-1,422	0,062	0,135	0,173	n.s.(4,84)	n.s.(68,51)	0,416	n.s.(2,20)	n.s.(68,51)	0,135	





Etape 1b : robustesse

- Dans le cas des logiciels d'évaluation des performances des méthodes :

NeoLiCy[®]
Analytical Methods' LifeCycle Assessment

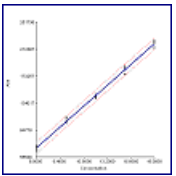
- Matrices factorielles complètes et fractionnaires, matrices de screening de Plackett-Burman
 - Analyse détaillée du modèle
 - Analyse détaillée des effets et comparaison à des limites d'acceptation
 - Analyse globale des effets (zone robuste : MODR)

Limites statistiques de robustesse						
Description des facteurs expérimentaux						
Num. #	Nom court	Nom long	Continu	Niveau bas	Niveau central	Niveau haut
1	Col.	Column	discret	new	new	new
2	Temp.	Temperature (°C)	Continu	28,71	30,00	31,29
3	Flow	Flow rate (µL/min)	Continu	450,00	500,00	550,00
4	HH2O	HCOOH in H2O (%)	Continu	0,08	0,10	0,12
5	HACN	HCOOH in ACN (%)	Continu	0,08	0,10	0,12

Etape 2 : Qualification des performances

- Il y a 3 grandes étapes dans le cycle de vie des méthodes d'analyse :
 - Etape 1 : Conception et développement
 - Etape 2 : Qualification des performances (validation)
 - Etape 3 : Routine et suivi des performances

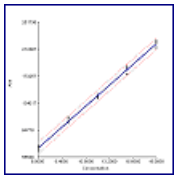
©J.M. Roussel – reproduction interdite



Etape 2 : Qualification des performances

- Logiciel de traitement statistique généralistes
 - JMP®, Minitab®, Statgraphics®, XL-Stat® ...
 - L'ensemble des calculs statistiques de qualification des performances (validation) des méthodes est configurable dans ces outils
 - Ils feront parfois même bien plus que ce qui est requis
 - Plus on s'approche d'un environnement GMP, plus ils seront remis en question

©J.M. Roussel – reproduction interdite



Etape 2 : Qualification des performances

- 5 solutions « dédiées » se distinguent :

cencora
PharmaLex



Waters™ Empower 3 MVM

M Righezza/JM Roussel

NeoLiCy[®]
Analytical Methods' LifeCycle Assessment

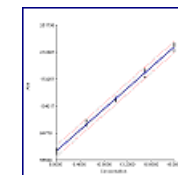
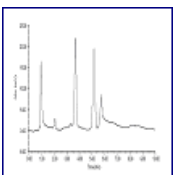


GUS LAB
A GENII COMPANY

Validat[®]



Fusion QbD[®]



Etape 2 : Qualification des performances

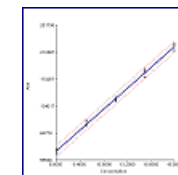
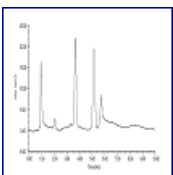
- Comparaison des différentes solutions

Logiciel	Spécificité Sélectivité	Range			
		Linéarité	Réponse	Estimation LOD/LOQ	Validation LOD/LOQ
	NON	NON	Linéaire, quadratique, linéarisé, pondération 1/x 1/x ²	NON	OUI (exactitude)
	NON	NON	Logistique 4/5 facteurs, puissance, quadratique, log-log, sqrt-sqrt (pondéré ou non)	NON	OUI (exactitude)
Empower 3 MVM	OUI	OUI	NON	OUI	OUI (exactitude)
	OUI	OUI	Linéaire, quadratique, puissance, linéarisé, Michaelis-Menten, pondération 1/x 1/x ² 1/s ²	OUI	OUI (exactitude)
Validat [®]	OUI	OUI	NON	OUI	OUI (exactitude)
Fusion QbD [®]	OUI	OUI	NON	NON	OUI (exactitude)

Etape 2 : Qualification des performances

- Comparaison des différentes solutions

Logiciel	Exactitude et fidélité		
	Fidélité (type ICH)	Exactitude (ICH) Biais/Justesse (VIM)	Evaluation combinée (ICH) Exactitude (VIM)
	NON	OUI (sur intervalle de mesure)	OUI (β E.T.I.) + profil de risque
	NON	OUI (sur intervalle de mesure)	OUI (β E.T.I.) + profil de risque
Empower 3 MVM	OUI	OUI (sur intervalle de mesure)	NON
	OUI + incertitude	OUI (sur intervalle de mesure et en multi-séries)	OUI (β E.T.I., β - γ T.I./ USP <1210> P.I. et T.I.) + profil d'incertitude
Validat [®]	OUI + incertitude	OUI (sur intervalle de mesure et en multi-séries)	NON
Fusion QbD [®]	OUI	OUI (sur intervalle de mesure)	OUI (USP <1210> P.I.)

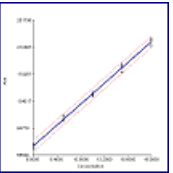
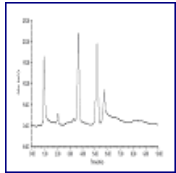


Etape 2 : Qualification des performances

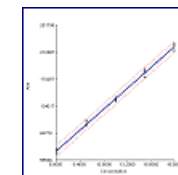
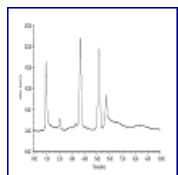
- Comparaison des différentes solutions

Logiciel	Stabilité analytique (solutions)	Validation filtration	Stratégie de réplication
	NON	NON	NON
	NON	NON	NON
Empower 3 MVM	NON	NON	NON
	OUI	OUI (cf. stabilité + recouvrement multi séries)	NON (en cours de développement)
Validat [®]	OUI	OUI (cf. stabilité)	NON
Fusion QbD [®]	OUI	OUI (cf. stabilité)	OUI (coefficient d'aptitude)

Etape 3 : Routine et Suivi des performances



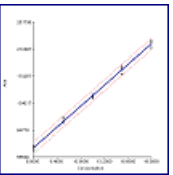
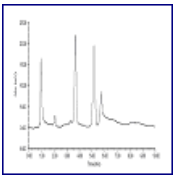
- Il y a 3 grandes étapes dans le cycle de vie des méthodes d'analyse :
 - Etape 1 : Conception et développement
 - Etape 2 : Qualification des performances (validation)
 - Etape 3 : Routine et suivi des performances



Etape 3 : Routine et Suivi des performances

- Comparaison des différentes solutions

Logiciel	Suivi des performances	Comparaison de méthodes	Transfert de méthodes
	NON	NON	NON
	NON	NON	NON
	NON	NON	OUI (selon Tolérance)
Empower 3 MVM	NON	NON	NON
	OUI (cartes de contrôle)	OUI (Corrélation / Graphes de comparaison / Régression ou multi-séries)	OUI (selon Equivalence) Développement complémentaire en cours
Validat [®]	NON	OUI (par comparaison multi-séries)	NON
Fusion QbD [®]	NON	NON	NON



Conclusion

- La solution parfaite n'existe pas,
 - Pour le développement, une combinaison Fusion/Drylab ou Fusion/Chromsword a montré son efficacité
 - Pour l'évaluation des performances, le choix vous appartient mais privilégiez les solutions orientées vers une compatibilité ICH Q14 / Q2(R2)
 - Pour le suivi des performances et la routine, il y a encore bien des choses à développer
 - Pensez aux aspects d'infrastructure IT
 - Cette présentation n'aborde pas volontairement les aspects de budget....pensez à comparer les coûts d'utilisation et maintenance