

الجمهورية الديمقراطية الشعبية الجزائرية

La République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Boubnider Constantine 3



Faculté de Médecine

Département de pharmacie

## Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Application du concept Analytical Quality by Design  
dans le contrôle des médicaments

Encadré par :

Dr. Djaou. A

Maitre assistante en chimie Analytique

Réalisé par :

- ABADA Lyna Achouak
- BENABDERRAHMANE Camelia Ines
- BENDJABALLAH Djena
- MEGHARBI Ines

Membres du jury :

- Dr. BENHAMOUDA
- Dr. TEHAMI

Année universitaire 2023/2024

# Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE I : LA DEMARCHE QUALITY by DESIGN .....	3
I. La démarche Quality by Design.....	4
I.1 Histoire de l'approche Quality by Design.....	4
I.2 Définition du Quality by Design.....	5
I.3 Les paramètres de la démarche QBD .....	7
I.3.1 Quality Target Product Profile (QTPP) .....	8
I.3.2 Paramètres critiques et évaluation des risques .....	9
I.3.3 Le plan d'expériences (Design of Experiments).....	11
I.3.4 Design Space.....	12
I.3.5 Stratégie de contrôle .....	13
I.3.6 Amélioration Continue .....	14
I.4 Les avantages de la démarche QbD .....	14
I.5 la comparaison entre la démarche traditionnelle QbT et la démarche QbD.....	15
CHAPITRE II : DECLINAISON DU QbD EN AQbD.....	17
II.1 Définition de l'Analytical Quality by Design .....	19
II.2 Comparaison entre l'approche QbD et l'approche AQbD .....	21
II.3 Applications potentielles de l'Analytical Quality by Design .....	22
II.3.1 Développement de méthodes analytiques.....	22
II.3.2 Développement de méthodes bioanalytiques.....	24
II.3.3. Identification des impuretés et des produits de dégradation.....	24
CHAPITRE III : LES PARAMETRES DE LA DEMARCHE AQbD .....	25
III.1 Analytical Target Profile (ATP).....	26

III.1.1 Définition .....	26
II.1.2 Identification de l'Analytical Target Profile.....	29
II.1.3 Les étapes du développement de l'ATP pour les procédures analytiques ..	29
II.1.4 L'incertitude de mesure et l'incertitude de mesure cible .....	30
II.1.5 Approche du Cycle de Vie pour les Méthodes d'Analyse : Gestion de l'incertitude de mesure cible et du Biais	
31	
II.1.6 Exemple d'éléments constituant d'un ATP.....	32
III.2 Critical Quality Attributes (CQA) .....	34
III.3 L'évaluation des risques (Risk Assessment ).....	37
III.3.1 Etapes du Risk Assessment.....	39
III.3.1.1 L'identification des risques.....	39
III.3.2 L'analyse des risques.....	40
III.3.3 L'évaluation des risques.....	40
III.3.2 Outils du Risk Assessment.....	40
III.3.3 Définitions des paramètres critiques.....	42
III.3.3.1 Attributs Critiques de la Matière - Critical Material Attributes - (CMA) ...	42
III.3.3.2 Paramètres de Méthode Critiques - Critical Method Parameters - (CMP)	
.....	43
III.4 Le Plan d'Experiences (Design of Experiments) .....	44
III.4.1 Historique .....	44
III.4.2 Le principe du plan d'expériences versus OFAT .....	45
III.4.3 Principes fondamentaux du DoE.....	47
III.4.4 Principes essentiels du DoE.....	50
III.4.5 Types de plans d'expériences .....	50

III.5 Method Operable Design Region (MODR) .....	54
III.5.1 La définition et l'importance du Method Operable Design Region (MODR) .....	54
III.5.2 Les modèles pour établir un MODR .....	54
III.5.3 Flexibilité et robustesse du MODR : Aspects réglementaires .....	56
III.5.4 Avantages et défis du concept MODR .....	57
III.6 La validation .....	58
III.6.1 La validation traditionnelle .....	58
III.6.2 La validation selon la démarche Analytical Quality by Design .....	64
III.6.4 Comparaison entre la validation traditionnelle et la validation selon l'AQbD .....	66
III.7 Stratégie de contrôle .....	67
III.7.1 Définition .....	68
Exemple .....	70
III.7.4 Système d'actions correctives et préventives (CAPA) .....	71
III.8 Amélioration continue: Continuous Method Monitoring/Lifecycle Management: .....	73
 CHAPITRE IV : AVANTAGES, CHALLENGES ET CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ANALYTICAL QUALITY by DESIGN .....	 77
IV.1 Introduction à l'aspect réglementaire de l'Analytical Quality by Design .....	78
IV.1.1 ICH : INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION .....	78
IV.1.1.2 Définition de International Council for Harmonisation (ICH) .....	78
IV.1.1.3 L'Impact des Directives ICH sur l'Analytical Quality by Design : Revue et Perspectives (ou Les directives ICH clés pour l'AQbD: ) .....	78
IV.1.2 USP (United States Pharmacopeia) .....	80
IV.1.2.1 Le rôle de L'USP dans L'AQbD .....	81
IV.2 Les avantages de la démarche AQbD .....	83
IV.3 Les défis .....	83
IV.4 Les solutions proposées .....	85

Conclusion.....	88
Bibliographie.....	90
Annexes	
Résumé	

## Résumé

Au cours de la dernière décennie, l'industrie pharmaceutique a progressivement adopté les principes du Quality by Design comme alternative aux approches conventionnelles. L'Analytical Quality by Design est une approche systématique et scientifique pour le développement de méthodes analytiques robustes et fiables qui s'aligne sur les principes du Quality by Design, utilisés dans le développement des produits pharmaceutiques. Cette stratégie s'appuie sur l'établissement d'objectifs prédéfinis (ATP) qui décrivent les exigences de performance de la procédure d'analyse, permettant ainsi de sélectionner la méthode analytique la plus appropriée qui garantit une qualité meilleure pour le produit fini. L'évaluation des risques, l'utilisation de techniques statistiques (DoE) pour optimiser les conditions et l'établissement d'une plage de conception opérationnelle (MODR) accordent une flexibilité d'utilisation sans compromettre les performances de la méthode, ni la conformité réglementaire. Cette approche a pour but de développer des méthodes plus robustes, tout en réduisant les coûts et les délais d'exécution, offrant ainsi des perspectives intéressantes pour l'amélioration continue des processus analytiques.

**Mots clés :** QbD, AQbD, Qualité, Développement analytique, Méthodes chromatographiques.

## Abstract

Over the past decade, the pharmaceutical industry has increasingly adopted Quality by Design (QbD) principles as an alternative to conventional approaches. Analytical Quality by Design (AQbD) is a systematic and scientific approach for developing robust and reliable analytical methods that align with the QbD principles employed in pharmaceutical product development. This strategy is based on the establishment of predefined objectives (ATP) that outline the performance requirements of the analytical procedure, enabling the selection of the most suitable analytical method that guarantees the best quality for the final product. The risk assessment, the use of statistical techniques (DoE) to optimize conditions and the establishment of an operational design range (MODR) provide flexibility of use without

compromising method performance or regulatory compliance. This approach aims to develop more robust methods, while reducing costs and execution times, thus offering interesting prospects for the continuous improvement of analytical processes.

**Key words :** QbD, AqBd, Quality, Analytical development, Chromatographic Methods.

## ملخص

على مدار العقد الماضي، تبنت صناعة المستحضرات الصيدلانية تدريجيًا مبادئ الجودة حسب التصميم كبديل للمناهج التقليدية. تعد الجودة التحليلية حسب التصميم نهجًا منهجيًا وعلميًا لتطوير طرق تحليلية قوية وموثوقة تتماشى مع مبادئ الجودة حسب التصميم المستخدمة في تطوير المنتجات الصيدلانية. تعتمد هذه الاستراتيجية على وضع أهداف محددة مسبقًا تصف متطلبات أداء الإجراء التحليلي، مما يتيح اختيار الطريقة التحليلية الأنسب التي تضمن جودة أفضل للمنتج (ATP) لتحسين الظروف وإنشاء نطاق تصميم تشغيلي (DoE) النهائي. يسمح تقييم المخاطر، واستخدام التقنيات الإحصائية بمرونة الاستخدام دون المساس بأداء الطريقة أو الامتثال التنظيمي. والهدف من هذا النهج هو تطوير طرق (MODR) أكثر قوة، مع تقليل التكاليف وأوقات التنفيذ، مما يوفر أفقًا مثيرة للاهتمام للتحسين المستمر للعمليات التحليلية.

**الكلمات المفتاحية:** الجودة حسب التصميم، الجودة التحليلية حسب التصميم، الجودة، التطوير التحليلي، الطرق الكروماتوغرافية