



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Constantine 3 Salah BOUBNIDER

Faculté de médecine

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

Docteur en pharmacie



**« Approches modernes de validation des procédés
pharmaceutiques : focus sur la Vérification continue des
procédés (CPV) »**

Présenté par:

- Guerroum Aymen
- Kirat Sami
- Chaib Mehdi

Encadré par: Dr Titel Faouzi

Président jury: Pr Lalaouna A D
Modérateur : Dr Djaou M

Soutenue publiquement le ://2025

Années universitaires : 2024/2025

Table des matières

Listes des Figures.....	VIII
Listes des tableaux	IX
Liste des abréviations.....	X
INTRODUCTION	1
Chapitre I : Généralités sur les médicaments.....	3
1. Médicament.....	4
1.1. Définition	4
1.2. Composition.....	4
1.3. Classification.....	6
2. Dossier d'AMM.ICH	8
2.1. Qualité.....	8
2.2. Sécurité	8
2.3. Efficacité	9
3. Princeps Vs Générique.....	10
3.1. Médicament princeps	10
3.2. Médicament générique :.....	11
4. Procédés de Fabrication	11
4.1. Définition	11
4.2. Exemple d'un procédé de fabrication d'un comprimé.....	12
Chapitre II : Validation des procédés	13
1. Définition	14
2. Objectifs et principes de la validation des procédés	14
3. Pré-requis à la validation des procédés	15
3.1. Qualification des installations, systèmes et équipements	15
3.2 Habilitation du personnel.....	19
3.3 Validation des méthodes analytiques	20
4. Approche traditionnelle de la validation	24
4.1 Phase de développement	24
4.2 Phase d'augmentation d'échelle (scale up).....	26

4.3 Phase de validation :	27
4.4 Phase de production	28
5. Evolutions et tendances réglementaires récentes	29
5.1 International Conference of Harmonization (ICH)	29
6. Validation selon Food and Drug Administration (FDA)	40
6.1 Stage 1: Process Design	41
6.2 Stage 2 : Process Qualification	43
6.3 Stage 3 : Continued Process Verification	45
7. Validation selon European Medicines Agency (EMA)	47
7.1 Validation traditionnelle des procédés	47
7.2 Continuous process verification	48
7.3 Approche hybride	49
8. Comparaison entre les différentes approches	49
8.1. Approches de développement pharmaceutique	49
8.2. Comparaison des approches EMA et FDA	51
Chapitre III : Vérification continue du procédé	53
1. Outils statistiques utilisés lors de la CPV	54
1.1. Maitrise statistiques (MSP)	56
1.2. Cartes de contrôle	58
1.3. Etudes de capabilité	67
2. Comparaison entre Le Carte de contrôle et l'étude de capabilité	73
Chapitre IV : CPV dans le cas d'un produit historique	75
1. Enjeux de l'implémentation pour un produit historique	76
2. Méthodologie de l'implémentation pour un produit historique	79
2.1. Collecte et Analyse des données	79
2.2. Evaluation de risque et priorisation	80
2.3. Identification et justification des paramètres et attributs à suivre	81
2.4. Implémentation d'une CPV	83
3. Plan maître CPV	84
4. Intégrité des données (Data Integrity)	85
Chapitre V : Gestion des changements et cycle de vie d'un médicament	87

1. Le cycle de vie du médicament.....	88
1.1. Recherche et développement préclinique	88
1.2. Études cliniques	89
1.3 Autorisation de mise sur le marché (AMM)	89
1.4. Commercialisation et suivi post-AMM	89
2. Gestion du cycle de vie	90
3. Protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP).....	91
3.1. Contexte réglementaire du PACMP	91
3.2. Définition et intérêt du PACMP :.....	91
3.3. Mise en œuvre pratique et cadre technique.....	91
3.4. Typologie des variations liées au PACMP	92
3.5 Perspectives et intégration dans le cycle de vie du médicament	93
4. Synthèse de l'ICH Q12	93
CONCLUSION.....	95
Bibliographie.....	97

Résumé

Ce mémoire analyse l'évolution des approches de validation des procédés pharmaceutiques, passées d'une logique ponctuelle à une vision intégrée fondée sur le cycle de vie. La validation n'est plus considérée comme une simple qualification de lots, mais comme un processus structuré en trois phases : conception, qualification et vérification continue (CPV). Cette approche exige l'identification des CQAs, CPPs et CMAs, afin de bâtir une stratégie de contrôle robuste et scientifiquement fondée.

Un accent particulier a été mis sur la phase 3, consacrée au CPV. Celui-ci repose sur des outils statistiques tels que les cartes de contrôle ($\bar{X}$ -R, $\bar{X}$ -S, I-EM), ainsi que sur les études de capacité (Cp, Cpk, Pp, Ppk). Ces outils permettent de transformer des données en actions opérationnelles (investigations, CAPA). Le mémoire s'est également penché sur les défis liés aux produits historiques (*legacy products*), souvent dépourvus de documentation complète et de structuration moderne des données. Une démarche pragmatique est proposée : reconstitution et analyse des données disponibles, priorisation par analyse de risques (AMDEC/FMEA), compléments éventuels et déploiement progressif.

Enfin, le CPV se révèle être un levier stratégique d'amélioration continue (ICH Q10) et de gestion du cycle de vie (ICH Q12). Il permet de maintenir l'état validé du procédé, d'accompagner de manière maîtrisée les changements post-AMM, de renforcer la robustesse, de réduire les risques et de soutenir un dialogue constructif avec les autorités.

Mots clés : validation du procédé, qualité par conception, vérification continue des procédés (CPV), cycle de vie du produit

Abstract

This thesis analyzes the evolution of process validation approaches in the pharmaceutical industry, which have shifted from a one-time exercise to an integrated life-cycle vision. Process validation is no longer seen as a simple batch qualification but as a structured process in three stages: process design, process qualification, and continued process verification (CPV). This approach requires the identification of CQAs, CPPs, and CMAs in order to establish a robust and science-based control strategy.

Special emphasis is placed on stage 3, dedicated to CPV. This relies on statistical tools such as control charts ($\bar{X}$ -R, $\bar{X}$ -S, I-EM,...) and capability studies (Cp, Cpk, Pp, Ppk). These tools transform raw data into operational actions (investigations, CAPA).

The thesis also addresses the specific challenges of legacy products, which often lack complete documentation and modern data structures. A pragmatic approach is proposed: reconstructing and analyzing available data, prioritizing through risk analysis (FMEA), performing complementary studies when necessary, and deploying CPV progressively.

Finally, CPV is shown to be a strategic lever for continuous improvement (ICH Q10) and life-cycle management (ICH Q12). It enables the maintenance of the validated state of the process, supports controlled post-approval changes, strengthens robustness, reduces risks, and facilitates constructive dialogue with regulatory authorities.

Keywords: process validation, Quality by Design, continued process verification (CPV), product life cycle