

**UNION ECONOMIQUE ET MONETAIRE
OUEST AFRICAINE**

Le Conseil des Ministres



**DECISION N° 08/2010/CM/UEMOA
PORTANT ADOPTION DU GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE
FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE HUMAIN
DANS LES ETATS MEMBRES DE L'UEMOA**

**LE CONSEIL DES MINISTRES
DE L'UNION ECONOMIQUE ET MONETAIRE OUEST AFRICAINE (UEMOA)**

- Vu** le Traité de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine en ses articles 6, 7, 16, 20 à 25, 42 à 46 ;
- Vu** le Protocole additionnel N° II relatif aux Politiques sectorielles de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine, notamment en son article 3 ;
- Vu** le Règlement N°02/2005/CM/UEMOA du 4 juillet 2005 relatif à l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les Etats membres de l'UEMOA ;
- Considérant** le rôle du médicament dans la promotion et la protection de la santé des populations ;
- Reconnaissant** que la majorité de nos populations a un accès limité aux médicaments de qualité ;
- Ayant à l'esprit** le besoin de coopération technique entre les Etats membres de l'UEMOA pour renforcer la production, la distribution et l'accessibilité à des médicaments de qualité et de sécurité garanties ;
- Conscient** de la menace que font peser sur la santé des populations des Etats membres de l'UEMOA le marché illicite et la contrefaçon des médicaments ;
- Convaincu** de la nécessité de l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique au niveau communautaire et de la mise en commun des moyens en vue de promouvoir une utilisation rationnelle des ressources ;
- Déterminé** à faciliter le commerce et la libre circulation des médicaments de qualité entre les Etats membres ;
- Sur** proposition de la Commission de l'UEMOA;

Après

avis du Comité des Experts statutaire, en date du 24 septembre 2010 ;

DECIDE:

Article premier :

Est adopté le Guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits pharmaceutiques à usage humain tel que annexé à la présente Décision dont il fait partie intégrante.

Article 2 :

Les établissements de fabrication de produits pharmaceutiques à usage humain établis dans l'espace UEMOA sont tenus de se conformer à ces bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain et aux différentes évolutions s'y rapportant.

Article 3 :

Les Etats membres et la Commission sont chargés de l'application de la présente Décision.

A cet effet , ils prennent toutes les dispositions et mesures nécessaires pour assurer le respect des bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain sur leur territoire dans un délai de douze (12) mois après l'entrée en vigueur de la présente Décision.

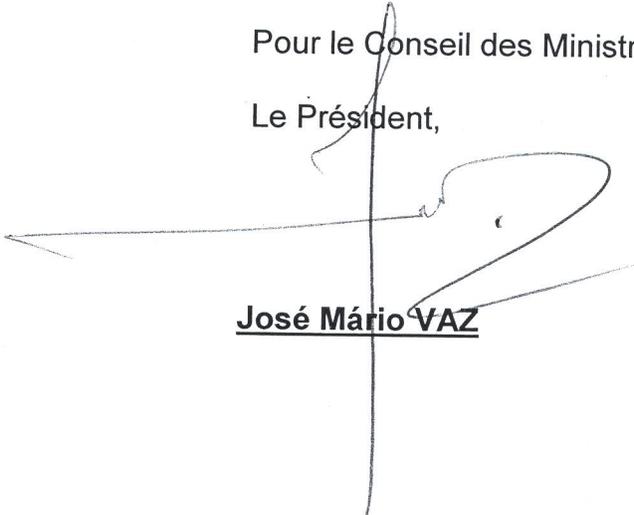
Article 4 :

La présente Décision qui entre en vigueur à compter de sa date de signature, sera publiée au Bulletin Officiel de l'Union.

Fait à Ouagadougou, le 1^{er} octobre 2010

Pour le Conseil des Ministres

Le Président,


José Mário VAZ

UNION ECONOMIQUE ET MONETAIRE
OUEST AFRICAINE

La Commission



ANNEXE A LA DECISION N° 08 /2010/CM/UEMOA

**GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES A USAGE HUMAIN DANS LES ETATS
MEMBRES DE L'UEMOA**

OCTOBRE 2010

380, Avenue du Prof. Joseph KI-ZERBO 01 BP 543 Ouagadougou 01 Burkina Faso Tél : (226) 31 88 73 à 76 Fax : (226) 31 88 72
Email : commission@uemoa.int Sites Internet : www.uemoa.int et www.izf.net

TABLE DES MATIERES

Page

GLOSSAIRE	4
INTRODUCTION	9
1. GESTION ET QUALITE	10
Principes	10
Système d'assurance qualité	10
Bonnes pratiques de fabrication	11
Personnel	12
Généralités	12
Personnel clé	12
Formation du personnel	14
Hygiène du personnel	15
Responsabilité pharmaceutique	15
Documentation	17
Généralités	17
Spécifications	18
Enregistrements	18
Validation des procédés	19
Réclamations et rappels	20
Réclamations	20
Rappels	21
Sous-traitance	21
Généralités	21
Le donneur d'ordre	22
Le sous-traitant	22
Le contrat de sous-traitance	22
Audits des fournisseurs et des sous-traitants	23
Auto-inspection et audits de qualité	23
2. LOCAUX ET MATERIELS	25
Principes	25
Locaux	25
Généralités	25
Prévention des contaminations croisées	26
Prélèvements et pesées	27
Locaux de production	27
Locaux annexes	27
Zones de stockage	28
Zones de contrôle de la qualité	29
Matériels	29
Généralités	29
Matériel de fabrication et de contrôle	30
Qualification	31
3. COMPOSANTS ET PRODUITS	32
Principes	32
Réception des matières et des articles	32
Matières premières	33
Articles de conditionnement	35
Produits intermédiaires et vrac	35
Produits finis	35
Produits refusés, retournés ou rappelés	36
Produits récupérés, repris ou retraités	36
Divers	37

Réactifs et milieux de culture.....	37
Substances de références.....	37
Autres substances et déchets.....	38
4. FABRICATION	39
Principes.....	39
Numérotation des lots.....	40
Prévention des contaminations croisées.....	40
Opérations de fabrication.....	41
Formule de fabrication.....	41
Dossiers de fabrication des lots.....	42
5. CONDITIONNEMENT.....	43
Principes.....	43
Instructions de conditionnement.....	43
Opérations de conditionnement.....	44
Dossiers de conditionnement des lots.....	45
6. CONTRÔLE DE LA QUALITE	46
Principes.....	46
Spécifications et méthodes d'essai.....	47
Echantillonnage.....	48
Opérations de contrôle.....	49
Utilisation des certificats d'analyse d'un fournisseur.....	50
Programme de suivi de la stabilité.....	50
ANNEXE 1 : FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES STERILES.....	52
ANNEXE 2 : FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES BIOLOGIQUES.....	69
ANNEXE 3 : FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES À BASE DE PLANTES.....	79

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent au contenu de ce guide. Bien qu'un effort ait été entrepris pour employer, autant que possible, des définitions couramment utilisées, certaines peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes et/ou d'autres documents.

Assurance de la qualité : L'assurance de la qualité est un large concept qui recouvre tous les points qui, pris un par un ou pris ensemble, influencent la qualité d'un produit. Elle comprend la totalité des dispositions prises dans le but de garantir que les produits pharmaceutiques ont bien les attributs de qualité qu'ils sont supposés avoir pour leur usage.

Article de conditionnement : Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le produit lui-même.

Audit : Activité objective et indépendante conçue pour améliorer la valeur des opérations effectuées au sein d'une organisation en aidant cette dernière à atteindre ses objectifs par la mise en œuvre d'une approche ordonnée et systématique visant à évaluer et à améliorer l'efficacité des processus de gestion, y compris leur maîtrise, la gestion du risque, et la direction d'entreprise.

Autorisation de mise sur le marché (certificat d'homologation, certificat d'enregistrement) : Document officiel émis par l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique, qui précise la composition et la formulation détaillée du médicament (produit pharmaceutique), les normes de la pharmacopée ou les autres normes reconnues auxquelles doivent satisfaire le produit fini et ses constituants, ainsi que les détails relatifs au conditionnement, à l'étiquetage et à la durée d'utilisation du produit.

Bilan comparatif : Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées et des quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Les bonnes pratiques de fabrication sont constituées de la partie du système d'assurance qualité garantissant que les produits pharmaceutiques sont uniformément fabriqués et contrôlés conformément aux règles de qualité établies et à leur autorisation de mise sur le marché.

Conditionnement : Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini. Le remplissage aseptique d'un produit ou le remplissage d'un produit stérilisé en final n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement.

Contamination : Introduction involontaire de particules étrangères, ou d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, sur ou dans une matière première ou un produit intermédiaire lors de la fabrication, du prélèvement, du conditionnement ou du reconditionnement, du stockage ou du transport.

Contamination croisée : Contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit lors de la production.

Contrôle en cours de fabrication : Vérifications effectuées en cours de fabrication, en vue de surveiller et au besoin de modifier le processus pour s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Contrat : Dispositions commerciales écrites prises pour la fourniture de biens ou la réalisation d'un travail à des conditions de prix fixées et liant légalement les signataires.

Contrefaçon : Un médicament contrefait est un produit dont l'identité et/ou l'origine réelle(s) sont délibérément et frauduleusement mal présentées. Les contrefaçons peuvent affecter aussi bien les produits de marque et les produits génériques. Elles peuvent aussi bien correspondre à des produits comprenant des matières premières correctes ou à l'inverse des mauvaises matières premières, avec ou sans principe actif, ou avec une quantité insuffisante en principe actif ou avec un faux conditionnement.

Contrôle de la qualité : Le contrôle de la qualité recouvre toutes les mesures, incluant la fixation des caractéristiques, le prélèvement, le contrôle et l'analyse pour acceptation, prises pour garantir que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications établies relatives à leur identité, leur dosage, leur pureté et à tous leurs autres attributs.

Description de fonction : Document établissant, au moins pour chaque personne clé, le titre de la fonction et l'étendue des responsabilités confiées. Ce document décrit également le rattachement hiérarchique de la fonction et les personnes encadrées. Il peut comprendre d'autres données telles que les exigences de la fonction en termes de qualification.

Dossier de lot : Ensemble des documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit vrac ou de produit fini. Ces documents retracent l'historique de chaque lot de produit et toutes les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final.

Dossier original : Document ou ensemble de documents servant de base au dossier de lot (dossier vierge ou dossier maître).

Étalonnage : Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation existant entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure (dispositif de pesée en particulier), d'enregistrement ou de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle et les valeurs connues correspondantes d'un étalon de référence. Les limites d'acceptation des résultats de ces mesures doivent être spécifiées.

Expédition ou livraison : Quantité de matière première ou de produit pharmaceutique provenant d'un fabricant et livrée en une seule fois en réponse à une demande particulière ou à une commande. Une expédition peut comprendre un ou plusieurs emballages ou récipients appartenant à un ou plusieurs lots.

Fabricant : Société qui effectue au moins une étape de la production telle que la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et le ré-étiquetage des produits finis.

Fabrication : Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des produits pharmaceutiques ainsi que les contrôles correspondants.

Formule originale : Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la quantité des matières premières et des articles de conditionnement, et comportant la description des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité spécifiée de produit fini, ainsi que les instructions de fabrication, y compris les contrôles à effectuer au cours de celle-ci.

Gestion de la qualité : Activité résultant de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. La gestion de la qualité englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par les bonnes pratiques de fabrication.

Lot : Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Il peut parfois être nécessaire de diviser le produit en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Dans le cas d'un procédé avec stérilisation terminale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. La taille d'un lot peut être définie comme une quantité définie de produit ou l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Matière première : Toute substance utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique à l'exclusion des articles de conditionnement.

Mode opératoire normalisé (procédure) : Procédure écrite et approuvée indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit donné (par exemple : utilisation, entretien et nettoyage du matériel ; validation ; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement ; échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent compléter la documentation originale et le dossier de lot d'un produit déterminé.

Numéro de lot : Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie sans équivoque un lot sur son étiquetage, son dossier de lot, ses certificats d'analyse correspondants, etc.

Opération critique : Opération pouvant entraîner des différences dans la qualité d'un produit pharmaceutique.

Pharmacien responsable : Personne titulaire d'un diplôme de pharmacien reconnu dans le pays d'exercice, et réglementairement enregistré, responsable de l'ensemble de l'activité de fabrication de produits pharmaceutiques et plus particulièrement responsable de la libération des lots de produits finis en vue de leur vente ou de leur cession à titre gratuit.

Principe actif : Substance ou composé destiné à entrer dans la fabrication d'un produit fini pharmaceutique et qui devient alors un ingrédient actif du produit fini. L'effet attendu d'une telle substance d'avoir une activité pharmacologique ou un autre effet direct permettant le diagnostic, le soulagement, le traitement symptomatique ou définitif ou bien la prévention d'une maladie ou permettant de modifier le fonctionnement d'un organe ou du corps humain.

Production : Toutes les opérations concernant la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement, leur conditionnement et leur étiquetage jusqu'à l'obtention du produit fini.

Produit fini : Produit pharmaceutique qui a suivi toutes les phases de la fabrication, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage.

Produit injectable de grand volume : Liquides stériles destinés à être utilisés par voie parentérale d'un volume égal ou supérieur à 100ml par récipient de produit fini.

Produit intermédiaire : Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit pharmaceutique : Tout médicament destiné à l'usage humain ou tout produit vétérinaire présenté sous sa forme pharmaceutique définitive ou comme matière première en vue de la fabrication d'une forme pharmaceutique et soumis aux dispositions de la législation pharmaceutique du pays exportateur et du pays importateur.

Produit vrac : Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Qualification : Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de "validation" est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

Quarantaine : Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération, leur refus ou leur retraitement.

Récupération : Introduction de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent (ou de solvants redistillés et de produits similaires) de qualité requise dans un autre lot à un stade défini de la fabrication. Cette opération comprend l'élimination des impuretés d'un produit en vue d'obtenir un produit pur ou la récupération des matières utilisées pour un usage différent.

Reprise : Soumettre à nouveau une partie ou la totalité d'un lot d'un produit intermédiaire, d'un produit vrac intermédiaire (dans le cas d'un produit biologique) ou d'un produit vrac à une étape précédente du procédé de fabrication validé en raison d'une non-conformité des caractéristiques du produit à ses spécifications prédéterminées. Les procédures de reprise sont parfois nécessaires pour les produits biologiques. Dans ce cas elles doivent être elles mêmes validées et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Retraitement : Soumettre une partie ou la totalité d'un lot d'un produit intermédiaire, d'un produit vrac intermédiaire (dans le cas d'un produit biologique) ou d'un produit vrac à une autre étape que celles du procédé de fabrication en raison d'une non-conformité des

caractéristiques du produit à ses spécifications prédéterminées. Un retraitement correspond à une opération non décrite dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Sas : Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

Spécification : Document décrivant en détail les caractéristiques auxquelles doivent répondre les matières premières, articles ou produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité.

Validation : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi " qualification ").

Zone d'atmosphère contrôlée : Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Zone confinée : Locaux permettant une séparation complète, par rapport aux autres locaux, du déroulement d'une opération, y compris les mouvements du personnel et des matériels à l'aide de procédures détaillées, de contrôles systématiques et de vérifications. Le confinement suppose l'usage de barrières physiques et de systèmes de ventilation séparés mais ne requiert pas obligatoirement deux bâtiments séparés.

INTRODUCTION

Le Conseil des Ministres de la Commission de l'UEMOA a adopté le 04 juillet 2005 à Dakar, un Règlement relatif à la mise en place d'une structure chargée de l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique. Cette structure, dénommée Cellule pour l'Harmonisation de la Réglementation et la Coopération Pharmaceutiques (CHRCP) est coordonnée par un Comité de pilotage.

Ce Comité de pilotage a en 2008, dans le cadre de la mise en œuvre de ces activités planifiées et avec le soutien technique et financier de l'Organisation Mondiale de la Santé, initié et approuvé la rédaction d'un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments.

Ce guide comprend un ensemble de règles dont l'application vise à garantir, en tous lieux où elles sont mises en œuvre, la conformité des opérations de fabrication des médicaments. Ce guide, correspond donc à une obligation de moyens que les entités de production, de produits pharmaceutiques ont pour mission de mettre en place, de maintenir et d'améliorer de manière continue.

En raison des spécificités du domaine pharmaceutique, la bonne application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) doit être contrôlée à intervalles réguliers de manière à prévenir la survenue de situation présentant un risque pour la qualité des produits et, partant, un risque pour le patient et la santé publique.

Au-delà de la dimension réglementaire portée par les textes des différents Etats membres de l'UEMOA pour ces activités, les contrôles et les inspections des entités de fabrication de produits pharmaceutiques comportent une composante technique importante décrite dans ce guide de bonnes pratiques.

Il est important et fondamental que les inspecteurs des établissements de fabrication, puissent se référer à des textes leur permettant de réaliser les contrôles de la façon la plus équitable possible.

En effet, pour s'acquitter au mieux de leur mission, ils doivent éviter de trop interpréter les textes et revenir constamment aux exigences techniques du guide. Tel est l'intérêt du présent guide.

1. GESTION ET QUALITE

Principes

1.01 Tout fabricant doit assumer la responsabilité de la qualité des produits pharmaceutiques afin de garantir que ceux-ci conviennent à l'usage auxquels ils sont destinés, qu'ils satisfont aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et qu'ils n'exposent les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et requiert la participation active du personnel des différents services à tous les niveaux, des fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu et correctement appliqué, système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité (BPF). Ce système doit faire l'objet d'une documentation détaillée et son efficacité doit être contrôlée. Tous ses éléments doivent être dotés d'un personnel compétent en nombre suffisant et disposer des locaux, du matériel et des installations nécessaires.

Système d'assurance qualité

1.02 L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits pharmaceutiques fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les BPF mais également d'autres éléments qui sortent du cadre de ce guide, par exemple la conception et le développement des produits.

1.03 Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des produits pharmaceutiques doit garantir que :

- (a) les produits sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF et d'autres codes connexes, comme les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques cliniques (BPC) ;
- (b) les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées par écrit et les exigences des BPF adoptées ;
- (c) les responsabilités de la direction sont clairement définies dans les descriptions de poste ;
- (d) des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement se déroulent correctement ;
- (e) tous les contrôles nécessaires des matières premières, produits intermédiaires et produits vrac ont été bien réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication, les étalonnages et les validations ;
- (f) le produit fini a été correctement fabriqué et contrôlé, selon les procédures définies ;
- (g) les produits pharmaceutiques ne sont pas vendus ou distribués avant que le pharmacien responsable ou le pharmacien qu'il a lui-même désigné n'ait certifié que chaque lot a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des produits pharmaceutiques ;
- (h) des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que le stockage, la distribution et la manutention ultérieure des produits pharmaceutiques se

- fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée tout au long de leur période de validité ;
- (i) il existe une procédure d'auto-inspection et/ou des audits de qualité qui évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ;
 - (j) les déviations sont déclarées, enregistrées et font l'objet d'une investigation ;
 - (k) il existe un système pour l'approbation des modifications pouvant avoir un impact sur la qualité des produits ;
 - (l) des évaluations de la qualité des produits pharmaceutiques sont régulièrement conduites dans le but de vérifier la répétabilité des procédés et d'assurer leur continuelle amélioration ;
 - (m) une méthode formalisée d'identification et d'analyse des risques est employée à chaque fois qu'une situation non prévue est susceptible d'affecter la qualité d'un produit pharmaceutique.

Bonnes pratiques de fabrication

1.04 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits pharmaceutiques sont un des éléments de l'assurance de la qualité ..Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF visent principalement à diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique. Ces risques sont essentiellement de deux types : contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) et confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients. Le respect des BPF signifie que :

- (a) tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des produits pharmaceutiques répondant à leurs spécifications ;
- (b) toutes les validations nécessaires sont effectuées;
- (c) tous les moyens nécessaires sont fournis, y compris :
 - (i) un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - (ii) des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - (iii) un matériel qualifié, calibré et des services adéquats ;
 - (iv) des produits, récipients et étiquettes conformes;
 - (v) des procédures et instructions approuvées ;
 - (vi) des moyens de stockage et de transport appropriés ;
- (d) les instructions et les procédures sont rédigées dans un style clair et sans ambiguïté, et sont bien adaptées aux moyens fournis ;
- (e) les opérateurs reçoivent une formation leur permettant d'appliquer correctement les procédures ;
- (f) des relevés sont établis (manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement) pendant la fabrication . Ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions ont bien été suivies et que le produit obtenu est qualitativement et quantitativement conforme aux spécifications . Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et fait l'objet d'une enquête ;
- (g) des dossiers de fabrication et de distribution permettant de retracer l'historique complet d'un lot sont établis de façon claire et sont disponibles pour consultation;
- (h) les conditions de stockage et de distribution des produits réduisent au maximum les risques de dégradation ;
- (i) un système permet de rappeler tout lot de produit se trouvant dans le circuit de vente ou de distribution ;
- (j) les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de qualité sont recherchées et les mesures appropriées sont prises, non

seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais aussi en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

Personnel

Généralités

1.05 La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que le respect des BPF pour garantir la qualité de la fabrication et du contrôle des produits pharmaceutiques, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer à la fois d'un pharmacien responsable et d'un personnel qualifié et expérimenté en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit.

1.06 Le fabricant doit avoir établi un organigramme. Tous les personnels ayant des responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "descriptions de fonction" écrites. Ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité. Les fonctions décrites peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF.

1.07 Tout le personnel doit être conscient des principes des BPF qui le concernent ; il convient d'assurer la formation initiale et continue, et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. Tout le personnel doit être motivé sensibilisé pour maintenir un haut niveau de qualité.

Personnel clé

1.08 Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de responsable de la production et de responsable du contrôle qualité. Les postes clés doivent obligatoirement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein de grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions. Toutefois la responsabilité ne peut pas être déléguée.

1.09 Les personnes-clés responsables de la supervision de la fabrication et du contrôle de qualité des produits pharmaceutiques doivent être titulaires d'un diplôme scientifique et posséder une expérience pratique exigés par la législation en vigueur. Leur programme de formation doit comporter une combinaison appropriée des enseignements suivants :

- (a) chimie analytique, chimie organique ou biochimie ;
- (b) génie chimique ;
- (c) microbiologique ;
- (d) sciences et technologies pharmaceutiques ;
- (e) pharmacologie et toxicologie ;
- (f) physiologie ;
- (g) autres disciplines connexes.

1.10 Les personnes-clés doivent posséder une expérience pratique suffisante dans la fabrication et l'assurance de la qualité pharmaceutique. De manière à acquérir cette expérience, ils peuvent avoir à effectuer une période de préparation durant laquelle ils exerceront leurs fonctions sous la direction d'un professionnel. La formation scientifique et l'expérience pratique de ces experts doivent être telles qu'elles leur permettent d'exercer un jugement professionnel indépendant, fondé sur l'application des principes scientifiques et sur la compréhension des problèmes pratiques rencontrés lors de la production et du contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.

1.11 Les responsables de la production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines responsabilités relatives à la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences législatives et réglementaires :

- (a) l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications ;
- (b) la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
- (c) l'hygiène dans l'usine ;
- (d) les validations des procédés et l'étalonnage des appareils d'analyse ;
- (e) la formation, y compris l'enseignement du concept d'assurance de la qualité ;
- (f) l'approbation et le suivi des fournisseurs ;
- (g) l'approbation et le suivi des sous-traitants ;
- (h) le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières, des articles et des produits ;
- (i) la réalisation et l'évaluation des contrôles en cours de fabrication ;
- (j) l'archivage des dossiers ;
- (k) la surveillance de la conformité aux exigences des BPF ;
- (l) les auto inspections, les enquêtes et les échantillonnages en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

1.12 Le responsable de la production assume généralement les tâches suivantes :

- (a) s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
- (b) approuver les instructions concernant les opérations de fabrication, y compris les contrôles en cours, et vérifier leur stricte exécution ;
- (c) vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne désignée à cette tâche ;
- (d) vérifier l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- (e) s'assurer que les validations des procédés nécessaires, et que les étalonnages des appareils sont réalisés, enregistrés et que les rapports sont disponibles ;
- (f) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de production est effectuée et est adaptée aux besoins

1.13 Le responsable du contrôle de la qualité doit disposer d'un service de contrôle de la qualité. Dans le cas contraire il organise la sous-traitance des analyses à un ou à des laboratoires approuvés. Le contrôle de la qualité doit être indépendant de tous les autres services et être placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisantes.

1.14 Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

- (a) accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- (b) évaluer les dossiers de lot ;
- (c) vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
- (d) approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- (e) contrôler et approuver les analyses effectuées en sous-traitance ;
- (f) vérifier l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- (g) s'assurer de la réalisation des validations nécessaires, dont la validation des méthodes analytiques, et des étalonnages des appareils ;
- (h) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres fonctions attribuées au service de contrôle de la qualité sont mentionnées et précisées au chapitre 6.

Formation du personnel

1.15 Le fabricant doit, conformément à un programme écrit, assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités peuvent influencer sur la qualité des produits

1.16 A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des BPF, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Il doit exister des programmes de formation approuvés. Les comptes rendus des séances de formation doivent être conservés.

1.17 Le personnel travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un danger particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants, doit recevoir une formation spéciale.

1.18 Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre doivent être discutés en détail au cours des séances de formation.

1.19 Les visiteurs ou le personnel non formé ne devraient pas pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être préalablement dispensée (en particulier pour l'hygiène personnelle) et des vêtements protecteurs doivent être donnés. Ces personnes doivent toujours être accompagnées.

1.20 Les consultants et les personnels employés en régie doivent être qualifiés pour les services qu'ils délivrent. Les attestations nécessaires doivent être incluses dans les enregistrements de formation.

Hygiène du personnel

1.21 Tous les membres du personnel doivent subir des visites médicales lors de l'embauche et à intervalles appropriés ensuite. Le personnel en charge des inspections visuelles doit aussi subir des examens périodiques de contrôle de la vue.

1.22 Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation sur les règles d'hygiène personnelle. Une hygiène rigoureuse doit être observée par les membres concernés par les procédés de fabrication. Le personnel doit notamment recevoir l'instruction de se laver les mains avant d'entrer dans les zones de production. Des affiches doivent être apposées à cet effet et leurs instructions être respectées.

1.23 Aucune personne présentant des signes apparents de maladie ou de lésions ouvertes, et ainsi susceptibles de compromettre la qualité des produits, ne doit être autorisée à manipuler des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires ou des produits pharmaceutiques jusqu'à ce que leur état de santé ne présente plus de risque.

1.24 Tous les employés doivent être invités à signaler à leur supérieur immédiat toutes les situations d'hygiène (concernant les locaux, le matériel ou le personnel) dont ils pensent qu'elles peuvent avoir un effet défavorable sur la qualité des produits.

1.25 Le contact direct des mains des opérateurs avec les matières premières, les articles de conditionnement primaire, les produits vrac ou intermédiaires (non protégés) doit être évité.

1.26 De manière à éviter la contamination des produits, le personnel doit porter des vêtements protecteurs adaptés aux tâches à accomplir, notamment des coiffes appropriées. Les vêtements de travail réutilisables doivent être déposés après usage dans des récipients fermés réservés à cet effet en attendant d'être lavés et, si nécessaire, désinfectés ou stérilisés.

1.27 Il est interdit de fumer, de manger, de boire, de mâcher ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels dans les zones de production, de laboratoires et de stockage, de même que dans toute autre zone où ces pratiques peuvent compromettre la qualité des produits.

1.28 Les consignes d'hygiène personnelle, y compris le port des vêtements protecteurs, s'appliquent à toute personne appelée à entrer dans les zones de production, qu'il s'agisse d'employés permanents ou temporaires ou de personnes étrangères au service, par exemple les employés des sous-traitants, les visiteurs, les dirigeants de l'entreprise et les inspecteurs.

Responsabilité pharmaceutique

1.29 Le pharmacien responsable est, pour l'entreprise, la personne responsable du respect des exigences techniques et réglementaires relatives à la qualité des produits et à l'approbation des lots en vue de leur libération pour la vente.

1.30 Le pharmacien responsable doit aussi être impliqué dans d'autres activités dont :

- (a) l'application (ou, si nécessaire, la mise en œuvre) du système qualité ;
- (b) la participation au développement du manuel qualité de l'entreprise ;
- (c) la supervision des auto-inspections et des audits internes ;
- (d) la supervision du département de contrôle de la qualité ;
- (e) la participation aux audits externes (audits fournisseurs) ;
- (f) la participation aux programmes de validation.

1.31 Les dossiers de production et de contrôle de la qualité doivent être revus dans le cadre du processus d'approbation de la libération des lots. Toute divergence ou tout défaut d'un lot au regard de ses spécifications doit faire l'objet d'une investigation approfondie. Cette investigation doit, si nécessaire, être étendue aux autres lots du même produit et aux autres produits susceptibles d'être affectés par cette divergence ou ce défaut. Un compte rendu écrit de l'investigation doit être établi et comprendre la conclusion et les mesures de suivi décidées.

1.32 L'activité d'approbation de la libération d'un lot ou d'un produit peut être déléguée par le pharmacien responsable à un autre pharmacien, possédant les qualifications et l'expérience nécessaires, qui libère alors le produit selon une procédure approuvée. Ceci est généralement effectué au sein du service d'assurance de la qualité par la revue des dossiers de lots.

1.33 Le pharmacien responsable de l'approbation d'un lot en vue de sa libération doit systématiquement s'assurer que les exigences suivantes ont bien été respectées :

- (a) les exigences de l'autorisation de mise sur le marché et celles de l'autorisation de fabrication ont été respectées pour le lot concerné ;
- (b) les principes et les éléments essentiels des BPF, tels qu'établis dans les guides publiés par l'UEMOA ont été respectés ;
- (c) les principaux procédés de fabrication et d'analyse ont été validés ;
- (d) toutes les vérifications et tous les contrôles requis ont été réalisés, les conditions de fabrication et les enregistrements de production pris en compte ;
- (e) les modifications ou les déviations affectant les procédés de production ou de contrôle de la qualité ont été déclarés selon le système prévu avant la libération du lot. Ces éléments de changement doivent être déclarés et approuvés par les autorités de santé ;
- (f) des prélèvements, inspections, contrôles et vérifications supplémentaires ont été effectués ou initiés, si nécessaire, dans le cadre du traitement des modifications et des déviations ;
- (g) toute la documentation relative à la production et au contrôle de la qualité a été renseignée et endossée par les responsables de ces différentes disciplines ;
- (h) des audits, des auto-inspections et des contrôles aléatoires sont réalisés par des personnels formés et expérimentés ;
- (i) une approbation a été prononcée par le responsable du contrôle de la qualité ;
- (j) tous les facteurs pertinents ont été considérés, y compris ceux non spécifiquement liés au lot en cours de revue, par exemple, les autres sous-lots du même ordre de fabrication que ce soit en mode discontinu ou en mode continu.

Documentation

Généralités

1.34 Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité ; elle doit donc couvrir tous les aspects des BPF. Les buts du système documentaire sont de définir les spécifications et d'établir les procédures relatives à tous les produits et aux méthodes de fabrication et de contrôle ; de s'assurer que tout le personnel participant à la fabrication sait ce qu'il doit faire et quand il doit le faire ; de s'assurer que le pharmacien responsable a bien toutes les informations nécessaires pour décider de la libération, ou non, d'un lot pour la vente ; de permettre de constituer une traçabilité et des preuves écrites et de fournir les enregistrements et les pistes pour toute investigation. Les enregistrements garantissent la disponibilité des données requises pour les études de validation, les revues et les analyses statistiques. La conception et l'utilisation des documents peuvent varier d'un fabricant à l'autre. Dans certains cas les documents décrits dans ce chapitre peuvent être assemblés bien qu'ils soient généralement présentés séparément.

1.35 Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux parties applicables des dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.

1.36 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. Aucun document ne doit être modifié sans autorisation.

1.37 Le contenu des documents ne doit pas être ambigu : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite au moment de la reproduction.

1.38 Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, il doit exister un système empêchant l'utilisation par inadvertance d'une version antérieure périmée. Les documents remplacés doivent être conservés pendant une période de temps définie.

1.39 Lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles doivent être apposées de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

Types de documents

1.40 Les documents mis en place sont de plusieurs types : les *spécifications* servent à décrire les exigences de résultat ; les *manuels*, les *procédures*, les *instructions*, les *formules* et les *étiquetages* servent à donner les informations nécessaires aux opérations à effectuer et les *enregistrements*, les *relevés*, les *comptes rendus* ont pour rôle de retracer l'historique de chaque lot et des conditions générales de leur production.

Spécifications

1.41 Des spécifications fixant les caractéristiques des composants (matières premières et articles de conditionnement), des autres substances utilisées, le cas échéant des produits intermédiaires ou vrac, et des produits finis doivent être établies et approuvées par le contrôle de la qualité (voir chapitre 6).

Procédures (Modes opératoires normalisés)

1.42 Des procédures écrites et des enregistrements des actions réalisées et, le cas échéant, des conclusions obtenues doivent être disponibles pour :

- (a) montage des matériels et validations ;
- (b) montage des appareils et étalonnage ;
- (c) entretien, nettoyage et désinfection ;
- (d) questions de personnel, y compris la qualification, la formation, l'habillage et l'hygiène ;
- (e) surveillance de l'environnement ;
- (f) la lutte contre les nuisibles ;
- (g) réclamations ;
- (h) rappels ;
- (i) retours.

1.43 Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des matières et des produits doivent être établies, et tout particulièrement pour la libération, par le pharmacien responsable ou par le pharmacien qu'il a lui-même désigné, des produits finis destinés à la vente.

1.44 La distribution de chaque lot de produit fini doit être consignée dans des enregistrements afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité.

Enregistrements

1.45 Les relevés et les enregistrements doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que le bon déroulement de toutes les opérations de fabrication des produits pharmaceutiques selon les procédures puisse être reconstitué. Ils doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini.

1.46 Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés d'un "cahier de route" mentionnant, si nécessaire, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

1.47 Chaque utilisation de matériel important doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique de même que les locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.

1.48 Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables. Les formules originales et les modes opératoires détaillés applicables au système utilisé doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés,

seules les personnes désignées doivent pouvoir entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être eux-mêmes enregistrés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé doivent être protégés par des sauvegardes sur bande magnétique, microfilm, impressions papier ou tout autre support. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir retrouver facilement les données.

Validation des procédés

1.49 Les études de validation doivent apporter la preuve documentée que tout procédé spécifique conduira de manière uniforme à un produit conforme à ses spécifications de qualité préétablies (Validation du Procédé ou VP, parfois dénommée Qualification de Performance ou QP).

1.50 En application des BPF les processus essentiels relatifs aux opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle de la qualité effectués doivent être validés puis périodiquement revus.

1.51 Les éléments clés du programme de qualification et de validation d'une entreprise doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation.

1.52 Toutes les composantes des opérations, y compris les modifications significatives apportées aux procédés pouvant affecter, directement ou indirectement, la qualité des produits doivent être validées.

1.53 Les études de validation ne doivent pas être considérées comme un exercice unique. Un programme continu de validation doit être appliqué ensuite et reposer sur une revue annuelle.

1.54 L'engagement à maintenir continuellement le statut validé doit être inscrit dans un document approprié de l'entreprise, par exemple le manuel qualité ou le plan directeur de validation.

1.55 Les responsabilités relatives à la réalisation des validations doivent être clairement définies par écrit.

1.56 Les études de validation sont un élément essentiel des BPF et doivent être menées selon des protocoles prédéfinis et approuvés.

1.57 Un rapport écrit résumant les résultats collectés et les conclusions obtenues doit être rédigé et archivé.

1.58 Les procédés de production et les procédures doivent être établis sur la base des résultats des validations effectuées.

Réclamations et rappels

Réclamations

1.59 Toute réclamation ou toute autre information concernant des produits potentiellement défectueux doit être examinée en détail selon des procédures écrites, et des actions correctives doivent être arrêtées. Toute réclamation susceptible d'être liée à un évènement relevant de la pharmacovigilance doit être immédiatement transmise au pharmacien responsable.

1.60 Un responsable doit être désigné pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre ; il doit disposer de suffisamment de personnel pour l'assister dans sa tâche. Si cette tâche n'a pas été confiée au pharmacien responsable, celui-ci doit être tenu au courant de toute réclamation, enquête ou rappel.

1.61 Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un produit supposé défectueux.

1.62 Une attention particulière doit être apportée de manière à déterminer si la cause d'une réclamation provient d'une contrefaçon.

1.63 Toute réclamation concernant un produit défectueux doit être enregistrée avec tous les détails originaux communiqués, puis étudiée de façon approfondie. Le responsable du contrôle de la qualité est normalement impliqué lors de la revue des investigations effectuées.

1.64 Lorsqu'un produit défectueux est découvert ou suspecté dans un lot, il convient de considérer la nécessité de vérifier également les autres lots qui pourraient comporter le même défaut, notamment d'investiguer les lots contenant une partie récupérée du lot défectueux.

1.65 Le cas échéant, des mesures de suivi appropriées, pouvant aller jusqu'au rappel du produit, doivent être prises après investigation et évaluation de la réclamation.

1.66 Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et le dossier de lot correspondant doit y faire référence.

1.67 Les dossiers de réclamations doivent être régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice concernant de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention et qui pourraient nécessiter le rappel des produits commercialisés.

1.68 Les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un fabricant envisage une action (autre qu'un rappel) après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une fabrication, de la dégradation, ou de tout autre problème sérieux de qualité d'un lot de produits pharmaceutiques mis sur le marché.

Rappels

1.69 Un système de rappel des produits mis sur le marché doit exister, de manière à rappeler rapidement et efficacement tout produit défectueux ou suspecté de l'être.

1.70 Le pharmacien responsable doit être responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Il doit disposer d'un personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié.

1.71 Des procédures écrites, régulièrement revues et mises à jour, doivent être établies pour l'organisation de toute activité liée aux rappels. Les opérations de rappel doivent pouvoir être entreprises rapidement jusqu'au niveau requis de la chaîne de distribution.

1.72 La procédure de rappel doit comporter l'instruction d'entreposer séparément et en lieu sûr, les produits rappelés en l'attente d'une décision sur leur sort.

1.73 Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels un produit donné aurait pu être distribué doivent être rapidement informées s'il est envisagé de rappeler ce produit en raison d'un défaut confirmé ou suspecté.

1.74 Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition du pharmacien responsable et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (y compris des produits exportés, des produits expérimentaux et des échantillons médicaux) de façon à permettre un rappel efficace.

1.75 Le déroulement du rappel doit être surveillé et enregistré. Les enregistrements doivent indiquer le devenir du produit. Un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées du produit.

1.76 L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels doit être testée et réévaluée de temps en temps.

Sous-traitance

Généralités

1.77 Les conditions de fabrication et d'analyse en sous-traitance doivent être convenablement précisées par écrit, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu qui serait susceptible de conduire à un produit, à un travail ou à une analyse de qualité insuffisante.

1.78 Tous les accords pris en matière de fabrication et d'analyse en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

1.79 Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à auditer les locaux du sous-traitant.

1.80 Dans le cas d'analyse sous contrat, l'approbation finale pour la libération doit également être donnée par le pharmacien responsable ou par le pharmacien qu'il a lui-même désigné.

Le donneur d'ordre

1.81 Le donneur d'ordre est responsable de l'évaluation de la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail ou les analyses demandés ; d'approuver le contrat de sous-traitance et de s'assurer, par ce contrat, que les principes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.

1.82 Le donneur d'ordre doit communiquer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits.

1.83 Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant sont conformes à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par la personne autorisée selon la législation en vigueur.

Le sous-traitant

1.84 Le sous-traitant doit posséder des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisante et un personnel compétent pour effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par le donneur d'ordre. La fabrication en sous-traitance ne peut être effectuée que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication.

1.85 Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie tout ou partie du travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait préalablement évalué et approuvé les dispositions prises à cet effet. Les accords passés entre le premier sous-traitant et toute tierce partie doivent garantir que les données de fabrication et d'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

1.86 Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait avoir une incidence défavorable sur la qualité du produit fabriqué et/ou de l'analyse effectuée pour le donneur d'ordre.

Le contrat de sous-traitance

1.87 Il doit exister un contrat écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant qui établit clairement les responsabilités incombant à chaque partie.

1.88 Le contrat doit établir clairement de quelle façon le pharmacien responsable libérant chaque lot destiné à la vente, ou établissant le certificat d'analyse, le fait sous son entière responsabilité, et s'assure de la conformité de la fabrication et du contrôle de chaque lot aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

1.89 Les aspects techniques du contrat doivent être rédigés par des personnes compétentes et connaissant suffisamment les technologies pharmaceutiques, d'analyse et les BPF. Tous les accords concernant la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et approuvés par toutes les parties.

1.90 Le contrat doit décrire clairement qui est responsable de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de leur contrôle et de leur acceptation, de la décision d'entreprendre la fabrication et les contrôles de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication et qui est responsable du prélèvement d'échantillons et de l'analyse. Dans le cas où l'analyse est soustraite, le contrat doit préciser si le sous-traitant doit ou non prélever les échantillons dans les locaux du fabricant.

1.91 Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. Toute pièce nécessaire à l'évaluation de la qualité du produit, en cas de réclamation ou de suspicion de défaut, doit être accessible et sa référence précisée dans les procédures de réclamation ou de rappel du donneur d'ordre.

1.92 Le contrat doit décrire de quelle manière les matières premières, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis doivent être traités lorsqu'ils sont refusés. Il doit aussi indiquer la procédure à suivre lorsque l'analyse effectuée en sous-traitance indique que le produit contrôlé doit être refusé.

Audits des fournisseurs et des sous-traitants

1.93 L'achat de matières premières et des articles de conditionnement primaire ou imprimé est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et de leurs fournisseurs. Les opérations de fabrication, de conditionnement ou de contrôle de la qualité confiées en sous-traitance doivent être contrôlées par le donneur d'ordre, notamment au moyen d'audits réguliers sur les lieux de leur réalisation.

1.94 La personne responsable du contrôle de la qualité, approuve, en accord avec les autres services concernés, les fournisseurs et les sous-traitants, capables d'assurer un approvisionnement fiable en matières premières, en articles de conditionnement, en produits intermédiaires, vracs, en produits finis ou en services conformes aux spécifications établies.

Auto-inspection et audits de qualité

1.95 Le but de l'auto-inspection est d'évaluer le respect des BPF par le fabricant dans tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection doit être conçu de manière à détecter tout défaut dans l'application des BPF et de recommander les actions correctives nécessaires. Des auto-inspections doivent être régulièrement pratiquées, et être de plus effectuées dans des circonstances particulières, par exemple en cas de rappel d'un produit, lorsque plusieurs lots sont refusés ou au moment de l'annonce d'une inspection par les autorités de santé. L'équipe responsable des auto-inspections doit être composée de personnes capables d'évaluer objectivement le respect des BPF. Toutes les recommandations relatives aux mesures correctives doivent être appliquées. La procédure d'auto-inspection doit être documentée et il doit exister un programme de suivi efficace.

1.96 Des instructions écrites relatives à l'auto-inspection doivent être établies pour donner les exigences minimales et uniformes. Ces instructions peuvent inclure des questionnaires sur les exigences des BPF pour les points suivants :

- (a) personnel ;
- (b) locaux, y compris les locaux du personnel ;
- (c) entretien des bâtiments et du matériel ;
- (d) stockage des matières premières et des produits finis ;
- (e) matériel ;
- (f) fabrication et contrôles en cours de fabrication ;
- (g) contrôle de la qualité ;
- (h) documentation ;
- (i) hygiène et propreté ;
- (j) programmes de validation et de revalidation ;
- (k) étalonnage des appareils et des systèmes de mesure ;
- (l) procédures de rappel ;
- (m) traitement des réclamations ;
- (n) gestion des étiquettes ;
- (o) résultats des précédentes auto-inspections et des mesures correctives prises.

1.97 La direction doit désigner une équipe d'auto-inspection constituée de personnes expertes dans leur domaine et familières des BPF. Les membres de cette équipe peuvent être choisis à l'intérieur ou à l'extérieur de l'entreprise.

1.98 La fréquence selon laquelle les auto-inspections sont conduites dépend des exigences de l'entreprise mais elle devrait être au moins annuelle. Cette fréquence doit être indiquée dans la procédure.

1.99 Un rapport doit être rédigé à la fin de chaque auto-inspection. Ce rapport comprend :

- (a) les résultats de l'auto-inspection ;
- (b) l'évaluation de la situation et les conclusions ;
- (c) les mesures correctives recommandées.

1.100 Il doit exister un programme de suivi des auto-inspections. La direction doit ainsi évaluer le rapport de chaque auto-inspection et, si nécessaire, les mesures correctives correspondantes.

1.101 Il peut être utile de compléter les auto-inspections par un audit de qualité. Un audit de qualité consiste à examiner et à évaluer tout ou partie du système de qualité dans le but précis de l'améliorer. Un audit de qualité est généralement conduit par des personnes extérieures, par des spécialistes indépendants ou par une équipe désignée à cet effet par la direction.

2. LOCAUX ET MATERIELS

Principes

2.01 Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

2.02 Un haut niveau d'hygiène et de propreté doit être maintenu tout au long du processus de fabrication des produits pharmaceutiques. Cette exigence d'hygiène et de propreté s'applique notamment aux locaux et aux matériels ainsi qu'à tout ce qui pourrait constituer une source de contamination des produits. Un programme complet détaillé pour l'hygiène et la propreté doit être établi pour éliminer les sources potentielles de contamination.

2.03 Des procédures écrites doivent exister pour définir les responsabilités pour le nettoyage et la désinfection et décrire en détail les programmes de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits à utiliser pour l'entretien des locaux et du matériel. Ces procédures doivent être effectivement suivies.

Locaux

Généralités

2.04 Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger les procédés de fabrication, présente un risque minimum de contamination des matières premières ou des produits.

2.05 Les locaux doivent être conçus et équipés en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes, oiseaux et d'autres animaux. Il doit exister une procédure de lutte contre les rongeurs et les nuisibles.

2.06 Les locaux utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques doivent être conçus et construits de façon à faciliter une bonne hygiène.

2.07 Les locaux doivent être dessinés de manière à garantir un flux logique des matières et des personnels. Des dispositions doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée des personnes non autorisées dans les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité. Ces zones ne doivent pas être utilisées comme voie de passage par le personnel des autres services.

2.08 Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

2.09 L'alimentation électrique, l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, les produits pharmaceutiques durant leur fabrication et leur stockage ou le bon fonctionnement du matériel.

2.10 Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes pour faciliter le nettoyage et la désinfection.

2.11 Les locaux de production où des produits sensibles sont fabriqués doivent faire l'objet d'une surveillance d'environnement (par exemple un monitoring microbiologique et/ou, si nécessaire, un contrôle particulaire).

Prévention des contaminations croisées

2.12 Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés exclusivement à la production de produits pharmaceutiques particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres produits, comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certaines substances très actives ou de produits non pharmaceutiques ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, comme les pesticides et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans des locaux où l'on fabrique des produits pharmaceutiques.

2.13 Les locaux doivent, de préférence, être disposés de manière à ce que les productions se déroulent dans des zones ordonnées selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

2.14 L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents produits pharmaceutiques ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

2.15 Les canalisations, les appareils d'éclairage, les bouches et les conduits de ventilation et les autres équipements doivent être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

2.16 Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont exposés à l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

Prélèvements et pesées

2.17 Le prélèvement des échantillons de matières premières doit normalement s'effectuer dans une zone séparée et dédiée. S'il est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou toute contamination croisée.

2.18 La pesée des matières premières, ainsi que les pesées de vérification des rendements obtenus, doivent s'effectuer dans des zones de pesées séparées et conçues à cet effet, par exemple dotées de dispositifs de captation des poussières. Ces zones peuvent faire partie de la zone de stockage ou de la zone de production.

Locaux de production

2.19 Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (filtration, température, et, le cas échéant, humidité) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement extérieur. Ces zones doivent être régulièrement surveillées pendant les périodes de travail et en dehors de celles-ci pour s'assurer de leur conformité au regard de leurs spécifications de conception.

2.20 Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement des formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

2.21 Les locaux doivent être soigneusement entretenus et il convient de s'assurer que les réparations et les opérations d'entretien ne présentent aucun risque pour la qualité des produits.

2.22 Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. Des enregistrements de ces opérations doivent être conservés.

2.23 Les locaux de conditionnement des produits pharmaceutiques doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de manière à éviter les risques de confusion ou de contamination. Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

Locaux annexes

2.24 Les laveries et les zones de stockage du matériel nettoyé doivent être disposées de manière à empêcher la dissémination des contaminants et à prévenir la décontamination du matériel après son nettoyage.

2.25 Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des zones de production et de contrôle de la qualité.

2.26 Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

2.27 Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

2.28 Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation de traitement d'air indépendante.

Zones de stockage

2.29 Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

2.30 Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées, et, si nécessaire être enregistrées.

2.31 Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits avant leur stockage.

2.32 Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

2.33 Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

2.34 Les produits extrêmement actifs, les produits radioactifs, stupéfiants et les autres produits dangereux ou les matières présentant un risque de mésusage, d'incendie ou d'explosion doivent être conservés dans des endroits fermés et sûrs.

2.35 Les articles de conditionnement imprimés sont considérés comme des éléments importants pour la conformité des produits pharmaceutique et de leur étiquetage. Une attention particulière doit être portée aux conditions de prélèvement et de stockage de ces articles.

Zones de contrôle de la qualité

2.36 Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être séparés des zones de production. Les laboratoires où sont manipulés des produits biologiques, microbiologiques ou des radio-isotopes, doivent être séparés les uns des autres.

2.37 Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Il doit exister une zone de stockage convenable pour les échantillons, les substances de référence (si nécessaire réfrigérée), les solvants, les réactifs et pour l'archivage des dossiers.

2.38 La conception des laboratoires doit prendre en compte la présence de vapeurs toxiques pour le type des matériaux de construction. Il doit exister des systèmes de ventilation séparés pour les laboratoires et les zones de production. Des centrales de traitement d'air distinctes sont requises pour les laboratoires où l'on manipule des substances biologiques, microbiologiques ou radioactives.

2.39 Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou d'une humidité excessive ou d'autres facteurs externes, ou pour isoler les appareils.

Matériels

Généralités

2.40 Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction des opérations à effectuer. Il doit également être conçu et disposé de manière à réduire les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières et de saletés, et, d'une manière générale, toute atteinte à la qualité des produits.

2.41 Le matériel doit être installé de manière à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

2.42 Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.

2.43 Des procédures doivent être disponibles pour chaque équipement ou partie d'équipement (par exemple concernant leur utilisation, leur étalonnage, leur nettoyage et leur maintenance) et être placées à proximité immédiate de ces équipements.

2.44 Les conduites fixes et les installations annexes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant. Si nécessaire des détrompeurs ou des raccords spécifiques doivent être employés pour les gaz et les liquides dangereux.

2.45 Les utilités, c'est-à-dire la production et/ou la distribution de fluides utilisés directement ou indirectement pour la production des produits pharmaceutiques, par exemple l'air comprimé, les gaz ou la vapeur, doivent être d'une qualité appropriée à leur usage.

2.46 Les plans et schémas techniques des matériels critiques et des utilités doivent être conservés.

Matériel de fabrication et de contrôle

2.47 Le matériel de production ne doit présenter aucun danger pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés au point de compromettre la qualité du produit.

2.48 Des matériels clos doivent être utilisés de préférence. Lorsque des matériels ouverts sont utilisés, ou bien lorsque l'on ouvre le matériel, des précautions doivent être prises pour minimiser les contaminations.

2.49 Le matériel de production doit être nettoyé entièrement selon un programme défini.

2.50 Le matériel de lavage, de nettoyage et de séchage doit être choisi de manière à ne pas constituer une source de contamination.

2.51 Les matériels non dédiés doivent être nettoyés selon des procédures validées entre deux productions de différents produits pharmaceutiques de manière à empêcher les contaminations croisées. Il est essentiel qu'une attention particulière soit apportée à la validation des procédures de nettoyage.

2.52 Le matériel dit "jetable" (par exemple les filtres) ne doit pas être réutilisé à moins que les conditions de leur réutilisation soient validées et décrites dans une procédure approuvée.

2.53 Les balances et autres appareils de mesure doivent avoir une portée ou une capacité et une précision appropriées aux opérations de production et de contrôle ; ils doivent être étalonnés à intervalles définis.

2.54 Le matériel et les appareils de laboratoire de contrôle doivent être adaptés aux méthodes employées.

2.55 Une attention particulière doit être apportée à la qualité de la verrerie graduée.

2.56 Le matériel et les appareils de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doivent être entretenus et étalonnés à intervalles prédéfinis, et ces opérations doivent être enregistrées. Afin de garantir leur bon fonctionnement, les instruments de laboratoire doivent être vérifiés quotidiennement ou avant tout usage. La date du dernier étalonnage et la date du dernier entretien et la date du prochain étalonnage doivent être clairement indiquées, de préférence sur une étiquette attachée à l'instrument.

2.57 Des moyens doivent permettre de détecter les défaillances du matériel ou les coupures d'alimentation (par exemple eau, gaz) du matériel durant son utilisation.

2.58 Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle de la qualité ou mis hors de service jusqu'à ce que le défaut ait été corrigé. Ce matériel doit être clairement étiqueté en tant que tel pour empêcher son utilisation.

Qualification

2.59 Tous les matériels et les installations présents dans l'établissement pharmaceutique doivent figurer dans un document (liste ou plan de qualification) régulièrement mis à jour avec la mention de leur statut, par exemple, non soumis à qualification, qualifié, à requalifier, etc.

2.60 Les études de qualification des matériels et des installations doivent apporter la preuve documentée que :

- (a) les locaux, les utilités, les équipements et les procédés ont été conçus conformément aux exigences des BPF (Qualification de Dessin ou QD) ;
- (b) les locaux, les utilités, les équipements et les procédés ont été construits et installés selon les spécifications définies (Qualification d'Installation ou QI) ;
- (c) les locaux, les utilités, les équipements et les procédés sont utilisés selon les spécifications définies (Qualification Opérationnelle ou QO) ;

2.61 Toutes les modifications significatives apportées aux locaux, aux ateliers ou aux équipements et pouvant affecter, directement ou indirectement la qualité des produits, sont qualifiées.

2.62 Les études de qualification ne doivent pas être considérées comme un exercice unique. Un programme continu de qualification doit être appliqué ensuite et reposer sur une revue annuelle.

3. COMPOSANTS ET PRODUITS

Principes

3.01 Le principal objectif d'une entreprise pharmaceutique est de fabriquer des produits finis destinés aux patients à partir d'un ensemble de composants de départ (principes actifs, excipients, articles de conditionnement).

3.02 Les composants comprennent les matières premières, les articles de conditionnement, les gaz, les solvants, les auxiliaires de fabrication, et, par extension, les réactifs et les étiquettes.

3.03 Les matières premières et les articles de conditionnement primaire ne doivent être achetés qu'auprès de fournisseurs approuvés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant de produits pharmaceutiques discute avec ses fournisseurs des spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières et des articles, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient examinés avec le producteur ou le fournisseur.

3.04 Avant d'être approuvés et inclus dans la liste des fournisseurs approuvés, les fournisseurs doivent faire l'objet d'une évaluation. Cette évaluation doit prendre en compte l'historique de leurs livraisons et la nature des matières ou articles délivrés. Lorsqu'un audit est jugé nécessaire, son but est de déterminer la capacité du fournisseur à respecter les principes des BPF.

3.05 Les produits utilisés pour le nettoyage, la lubrification des matériels, la lutte contre les nuisibles ne doivent pas entrer en contact direct avec le produit pharmaceutique. Ces produits doivent si possible être d'une qualité appropriée (par exemple qualité alimentaire) de manière à minimiser les risques pour la santé.

Réception des matières et des articles

3.06 La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée.

3.07 A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre la commande, le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

3.08 Tous les produits réceptionnés doivent être vérifiés pour s'assurer que la livraison correspond bien à la commande. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et éventuellement étiquetés conformément aux instructions établies. Lorsqu'un étiquetage supplémentaire est apposé sur les récipients, l'information d'origine doit être gardée.

3.09 Les enregistrements de réception doivent comporter :

- (a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- (b) le nom donné au produit dans l'entreprise, s'il est différent de « a) » et/ou son code ;

- (c) la date de réception ;
- (d) le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- (e) le numéro de lot ou de référence attribué par son fabricant ;
- (f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- (g) le numéro de lot attribué au produit après sa réception ;
- (h) toute autre observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).

3.10 Il doit exister une procédure relative à l'étiquetage interne, à la quarantaine, au stockage des matières premières, des articles de conditionnement et, le cas échéant, des autres produits.

3.11 Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et au format prescrit par l'entreprise. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé, propre, etc.).

3.12 Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine dès leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.

3.13 Les récipients endommagés ou tout autre incident qui peuvent avoir un effet défavorable sur la qualité d'un produit doivent être repérés et déclarés au service du contrôle de la qualité, puis faire l'objet d'une investigation.

3.14 Toutes les matières et tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks selon la règle : premier entré – premier sorti.

Matières premières

3.15 L'eau utilisée lors de la fabrication des produits pharmaceutiques doit être de qualité appropriée à sa destination. Les conduites d'eau utilisées pour l'eau distillée ou l'eau purifiée et, si nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées selon des procédures écrites fixant les seuils microbiologiques d'alerte, d'action et le détail des mesures à prendre.

3.16 Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation. Un test d'identité doit être réalisé sur un échantillon de chacun des conteneurs de matière première.

3.17 Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient de matière première n'est jamais incorrecte. Cette validation suppose : une évaluation préalable de la nature, du statut du fabricant et du fournisseur et leur compréhension des exigences des BPF ; une connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières et des conditions de production et de contrôle des matières premières. Cette validation doit tenir compte de la nature des matières premières et des produits pharmaceutiques auxquels elles sont destinées.

3.18 Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient reçu soit validée pour des matières premières provenant

d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit ; ou lorsque les matières premières provenant directement d'un fabricant sont livrées dans des récipients scellés par le fabricant. Ceci à condition que l'historique du fournisseur démontre sa fiabilité et que des audits réguliers du système d'assurance de la qualité du fabricant soient conduits par l'acheteur (le fabricant de produits pharmaceutiques) ou par un organisme officiellement accrédité.

3.19 Il est peu probable qu'une telle procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour des matières premières fournies par des intermédiaires, tels que des courtiers, lorsque le site de fabrication est inconnu ou non audité ; ou pour des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.

3.20 Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- (a) nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- (b) numéro(s) de lot attribué(s) par le fournisseur et le cas échéant le(s) numéro(s) attribué(s) lors de la réception ;
- (c) statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé, retourné, rappelé) ;
- (d) le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

3.21 Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été prélevés doivent être identifiés.

3.22 Avant de libérer une matière première en vue de son utilisation, le responsable du contrôle de la qualité doit s'assurer de la conformité des produits testés à leurs spécifications : identité, teneur, pureté et autres paramètres de qualité.

3.23 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières libérées par le service du contrôle de la qualité et en cours de validité.

3.24 Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, cela en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

3.25 La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.

3.26 Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot de produit fini doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.

Articles de conditionnement

3.27 L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. Chaque lot d'article de conditionnement imprimé doit être examiné à réception.

3.28 Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou une autre marque d'identification.

3.29 Les articles de conditionnement doivent être conformes aux spécifications et être compatibles avec le produit pharmaceutique qu'ils doivent contenir. Les articles de conditionnement reçus doivent être examinés pour vérifier leur conformité aux spécifications, la conformité des marquages prévus et l'absence de défauts.

3.30 Une attention particulière doit être apportée aux articles de conditionnement imprimés. Ils doivent être stockés dans des zones protégées de manière à empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes prédécoupées et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure écrite approuvée.

3.31 Tous les produits et les articles de conditionnement délivrés doivent être vérifiés par le service de conditionnement : quantités, identité et conformité aux instructions de conditionnement.

3.32 Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

Produits intermédiaires et vrac

3.33 Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions appropriées.

3.34 Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être réceptionnés et traités comme s'il s'agissait de matières premières.

Produits finis

3.35 Tous les produits finis doivent être identifiés par un étiquetage, conforme à la législation applicable, portant au moins les informations suivantes :

- (a) nom du produit pharmaceutique ;
- (b) liste des principes actifs, utilisant la dénomination commune internationale (DCI) lorsqu'elle existe, avec indication de leur quantité et du contenu net du récipient, par exemple nombre d'unités de prise, poids ou volume ;
- (c) numéro de lot attribué par le fabricant ;
- (d) date de péremption en clair ;

- (e) toute condition particulière de stockage et/ou de manipulation, si nécessaire ;
- (f) mode d'emploi, avertissements et précaution d'emploi si nécessaire ;
- (g) nom et adresse du fabricant, de la société ou de la personne responsable de la mise sur le marché du produit pharmaceutique.

3.36 Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération définitive, puis être transférés dans le stock courant et conservés selon les conditions établies par le fabricant. L'examen des produits finis et des documents nécessaires pour la libération d'un produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 « contrôle de la qualité ».

Produits refusés, retournés ou rappelés

3.37 Les matières premières et les produits finis refusés doivent être clairement étiquetés en tant que tels et être stockés séparément dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne désignée et faire l'objet d'un compte rendu.

3.38 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre jusqu'à ce qu'une décision soit prise sur leur sort. Cette décision doit être prise le plus rapidement possible.

3.39 Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits ; leur remise en vente, leur ré-étiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le service du contrôle de la qualité selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage requises, son état et l'historique de la situation, y compris le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu.

Produits récupérés, repris ou retraités

3.40 Le retraitement ou la reprise de produits refusés doivent être exceptionnels. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu. Un nouveau numéro de lot doit être attribué à tout produit retraité.

3.41 L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot du même produit à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du produit pharmaceutique. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu écrit.

3.42 La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été repris, retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le service du contrôle de la qualité.

Divers

Réactifs et milieux de culture

3.43 Il doit exister des enregistrements des réceptions et des préparations de tous les réactifs et des milieux de culture. Dans certains cas il peut être nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles lors de la réception, ou avant leur emploi.

3.44 La date de réception des produits et réactifs utilisés pour les analyses doit être indiquée sur leur récipient, puis la date de première ouverture de ces récipients. Les conditions de conservation et d'utilisation doivent être respectées.

3.45 Les réactifs élaborés au laboratoire doivent être préparés conformément à des procédures écrites, et étiquetés de manière appropriée. L'étiquetage doit mentionner la concentration, le facteur de standardisation, la période de validité, si nécessaire la date de re-titrage et les conditions de stockage. L'étiquette doit être signée et datée par la personne ayant préparé le réactif.

3.46 Des contrôles positifs et négatifs doivent être pratiqués pour chaque lot pour vérifier la qualité des milieux de culture. La taille de l'inoculum utilisé dans les contrôles positifs doit être adaptée au niveau de sensibilité requis.

Substances de références

3.47 Lorsqu' une substance de référence officielle existe, elle doit être employée de préférence.

3.48 Les substances de références officielles ne doivent être employées que selon les instructions contenues dans les monographies correspondantes.

3.49 Tous les étalons internes doivent être, si possible, standardisés à l'aide d'une substance de référence officielle, initialement puis à intervalles réguliers.

3.50 Les substances de référence secondaire (ou étalon de travail) doivent être obtenues après la répétition à intervalles réguliers d'analyses appropriées pour s'assurer de leur titre.

3.51 Les substances de référence préparées par le fabricant doivent être testées, acceptées et stockées de la même manière que les substances de référence officielles. Elles doivent être conservées dans un endroit sûr sous la responsabilité d'une personne désignée.

3.52 Les substances de référence doivent être correctement étiquetées et comprendre au moins les informations suivantes :

(a) nom de la substance ;

- (b) numéro de lot ou numéro de contrôle ;
- (c) date de préparation ;
- (d) durée de validité ;
- (e) titre ;
- (f) conditions de stockage.

3.53 Dans le cas des substances de références, l'étiquette ou le document d'accompagnement doit mentionner la concentration, la date de fabrication, la date de péremption, la date de première ouverture du récipient, les conditions de stockage et un numéro de contrôle si nécessaire.

3.54 Toutes les substances de référence doivent être conservées et utilisées dans des conditions n'affectant pas leur qualité.

Autres substances et déchets

3.55 Des dispositions doivent être prises pour que les rodenticides, les insecticides, les agents désinfectants et de fumigation, ne puisse contaminer le matériel, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits vrac et intermédiaires ou les produits finis.

3.56 Des dispositions doivent être prises pour assurer le stockage des déchets dans des conditions d'hygiène et de sécurité appropriées en attendant leur destruction. Les substances toxiques et les matières inflammables doivent être stockées dans des armoires fermées, spécialement conçues et réservées à cet effet, conformément à la législation applicable.

3.57 Des dispositions doivent être prises pour éviter l'accumulation des déchets. Ceux-ci doivent être collectés dans des récipients adaptés avant d'être évacués vers des points de ramassage situés à l'extérieur des bâtiments. Les déchets doivent être régulièrement détruits, d'une manière sûre, et à intervalles rapprochés.

4. FABRICATION

Principes

4.01 Les produits non pharmaceutiques ne doivent normalement pas être fabriqués dans les mêmes locaux ni avec le même matériel que ceux utilisés pour les produits pharmaceutiques.

4.02 L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé. Si leur présence est requise, les personnes extérieures non autorisées doivent être accompagnées par au moins une personne autorisée de l'entreprise.

4.03 Les opérations de production doivent être exécutées selon des procédures de fabrication clairement définies et en conformité avec les autorisations de fabrication et de mise sur le marché, en vue d'obtenir des produits de la qualité requise.

4.04 Toutes les manutentions de matières et de produits, pour la réception et le nettoyage, la quarantaine, l'échantillonnage, le stockage, l'étiquetage, la fourniture aux ateliers, la fabrication, le conditionnement et la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures ou à des instructions et, si nécessaire, enregistrées.

4.05 Toute déviation par rapport aux instructions ou aux procédures de fabrication doit être évitée dans la mesure du possible. En cas de déviation, celle-ci doit être traitée selon une procédure approuvée. Toute déviation doit être autorisée puis approuvée par écrit par une personne désignée, si nécessaire avec l'aval du service du contrôle de la qualité.

4.06 Des produits pharmaceutiques différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou enchaînées dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination

4.07 A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux et les équipements utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom de la matière ou du produit fabriqué, son dosage (si nécessaire) et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné. Dans certains cas il peut être utile d'enregistrer le nom du produit précédemment fabriqué ou conditionné.

4.08 Les contrôles en cours sont généralement effectués dans les zones de production. La réalisation de ces contrôles ne doit pas avoir d'effet négatif sur la qualité des produits (par exemple contamination croisée, mélange ou confusion).

4.09 Les rendements doivent être vérifiés et les bilans comparatifs doivent être effectués si nécessaires pour s'assurer que les différences ne dépassent pas les limites acceptables.

Numérotation des lots

4.10 Il doit exister une procédure décrivant en détail le système d'attribution des numéros de lot dont l'objectif est de permettre l'identification de chaque lot de produit intermédiaire, vrac ou fini grâce à un numéro spécifique ;

4.11 Les procédures de numérotation des lots utilisées au stade de la fabrication et au stade du conditionnement doivent être reliées l'une à l'autre.

4.12 La procédure de numérotation des lots doit garantir que les mêmes numéros de lot ne seront pas réutilisés ; cette exigence s'applique également aux lots retraités.

4.13 Les numéros de lots attribués doivent être immédiatement enregistrés, par exemple dans un registre. Cet enregistrement doit comprendre au moins la date d'attribution, l'identité du produit et la taille du lot.

Prévention des contaminations croisées

4.14 Lorsque des matières ou des produits secs sont utilisés en fabrication, des précautions spéciales doivent être prises pour éviter la génération et la dissémination de poussières. La qualité de l'air doit être maîtrisée (par exemple, par l'apport et/ou l'extraction d'air de qualité appropriée).

4.15 La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel, de la pénétration d'insectes dans les locaux, des vêtements et de la peau des opérateurs, etc. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres substances hautement actives. Les produits pour lesquels une contamination croisée représente le plus de risque sont ceux administrés par la voie parentérale ou appliqués sur des lésions ouvertes et ceux administrés à fortes doses et/ou longtemps.

4.16 Pour éviter la contamination croisée, des mesures techniques ou une organisation appropriées doivent être établies, par exemple :

- (a) production dans des zones dédiées et confinées (qui peuvent être exigées pour des produits tels que les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques) ;
- (b) production par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié selon une méthode de nettoyage validée ;
- (c) installation de sas conçus à cet effet, de systèmes de soufflage et d'extraction d'air et établissement de différentiels de pression d'air ;
- (d) diminution du risque de contamination causée par la circulation ou le recyclage d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- (e) port de vêtements protecteurs dans les zones où les matières et produits sont manipulés ;
- (f) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue ;

- (g) utilisation de "système clos" de fabrication ;
- (h) vérification de l'absence de résidus ;
- (i) utilisation d'étiquettes indiquant le statut "nettoyé" du matériel.

4.17 Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée, et leur efficacité doivent être vérifiées périodiquement selon des procédures.

Opérations de fabrication

4.18 Avant de commencer toute opération de fabrication, des dispositions doivent être prises pour s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel, et de l'absence de matières premières, de produits, de résidus, d'étiquettes et de documents sans rapport avec l'opération en question.

4.19 Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier que le matériel est propre et adapté à l'usage prévu. Cette vérification doit être enregistrée. Il convient également de vérifier que les conduites et autres pièces d'équipement servant au transport des produits d'une zone à une autre sont correctement connectées.

4.20 Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués selon un programme approuvé et être enregistrés.

4.21 Après utilisation le matériel de production doit être immédiatement nettoyé selon des procédures écrites détaillées et maintenu propre et sec dans une zone séparée ou d'une manière empêchant sa contamination.

4.22 Des durées limites, fixées sur des données, doivent être définies après le nettoyage et avant réutilisation du matériel. Lorsque cela est nécessaire, des durées limites doivent être fixées pour chaque phase de fabrication pouvant affecter la qualité des produits.

4.23 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être noté et faire l'objet d'une investigation.

Formule de fabrication

4.24 Une formule de fabrication originale et approuvée doit exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.

4.25 La formule originale de fabrication doit comporter, pour chaque taille de lot :

- (a) nom du produit et références aux spécifications correspondantes ;
- (b) description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- (c) liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication (en utilisant le nom approuvé par l'entreprise ou leur DCI) avec leur numéro unique de référence, quantité pour chaque matière (mention doit être faite de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication) ;
- (d) évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires ;

- (e) indication de l'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés ;
- (f) méthodes ou références des méthodes de préparation et d'utilisation du matériel important, par exemple pour son nettoyage (notamment après un changement de produit) son assemblage, son étalonnage ou sa stérilisation ;
- (g) instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, vérification des matières premières, prétraitement, séquence d'addition des matières, temps de mélange, températures, etc.) ;
- (h) instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- (i) si nécessaire, exigences de stockage des produits en vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- (j) toute précaution particulière à observer.

Dossiers de fabrication des lots

4.26 Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication. La méthode de préparation de ces dossiers doit être établie pour éviter les erreurs (les photocopies ou les éditions informatiques à l'aide d'un programme validé sont recommandées. Les transcriptions doivent être évitées).

4.27 Pendant la fabrication les informations suivantes doivent être relevées au fur et à mesure de chaque opération effectuée et, à la fin, le relevé doit être daté et signé par le responsable des opérations de fabrication :

- (a) nom du produit ;
- (b) numéro du lot fabriqué ;
- (c) dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- (d) nom du responsable de chaque étape de fabrication ;
- (e) initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de chacune de ces opérations (par exemple les pesées) ;
- (f) numéro de lot et/ou numéro d'analyse et quantité de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- (g) toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;
- (h) relevés des contrôles en cours de fabrication effectués et initiales des personnes concernées ainsi que les résultats obtenus ;
- (i) quantités de produit obtenu aux différentes étapes intermédiaires de fabrication (rendement) accompagnées d'explication en cas de déviation par rapport au rendement attendu ;
- (j) notes portant sur tout problème particulier, même de détail, par rapport à la formule originale de fabrication, signées en cas de déviation.

5. CONDITIONNEMENT

Principes

5.01 L'accès aux zones de conditionnement doit être limité au personnel autorisé. Si leur présence est requise, les personnes extérieures non autorisées doivent être accompagnées par au moins une personne autorisée de l'entreprise.

5.02 Les opérations de conditionnement doivent être exécutées selon des procédures décrivant de manière suffisamment détaillée les règles internes de réception et de vérification des composants et des produits en vue de leur assemblage, de stockage en cours, d'envoi des produits finis vers le magasin.

5.03 Toutes les manutentions doivent être effectuées conformément à ces procédures en vue d'empêcher la survenue d'erreurs ou de confusions qui représentent les principaux risques pharmaceutiques au cours des opérations de conditionnement.

5.04 Toute déviation par rapport aux procédures de conditionnement doit être évitée dans la mesure du possible. En cas de déviation, celle-ci doit être traitée selon une procédure approuvée. Toute déviation doit être autorisée puis approuvée par écrit par une personne désignée.

5.05 Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier la propreté de la zone de travail, des lignes de conditionnement, des machines à imprimer et de tout autre matériel, et débarrassés de tous produits, éléments ou documents utilisés précédemment et devenus inutiles. Cette vérification du "vide de ligne" doit être effectuée à l'aide d'une procédure et d'une liste de contrôle ("check-list") et enregistrée.

5.06 Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque poste ou ligne de conditionnement. Dans certains cas il peut être utile d'enregistrer le nom du produit précédemment fabriqué ou conditionné.

5.07 Les contrôles en cours sont généralement effectués dans les zones de conditionnement. La réalisation de ces contrôles ne doit pas avoir d'effet négatif sur la qualité des produits.

Instructions de conditionnement

5.08 Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. Elles comportent normalement les éléments suivants :

- (a) nom du produit ;
- (b) description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, dosage et voie d'administration ;
- (c) présentation exprimée en nombre d'unités, en poids ou en volume de produit dans le récipient final ;
- (d) liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- (e) si possible, spécimen ou reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles portant le numéro de lot et la date de péremption des produits finis ;

- (f) précautions particulières à observer, y compris l'inspection attentive de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne avant et après les opérations de conditionnement ;
- (g) description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et matériel à utiliser ;
- h) détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Opérations de conditionnement

5.09 Lors de l'établissement du programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, d'erreur, de confusion ou de substitution. Des produits différents ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique ou tout autre système permettant d'obtenir un même niveau de sécurité.

5.10 Les articles de conditionnement destinés à être remplis doivent être préalablement nettoyés, par le fournisseur ou par le fabricant. Il faut veiller particulièrement à l'absence ou à l'enlèvement de tous contaminants tels que fragments de verre ou particules métalliques.

5.11 Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture du récipient. Si l'étiquetage est différé, des procédures appropriées doivent être appliquées afin d'éviter tout mélange ou erreur d'étiquetage.

5.12 Le déroulement correct de toute opération d'impression (par exemple du numéro de code ou de la date de péremption) réalisée isolément ou durant le conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Une attention particulière doit être donnée à toute impression manuelle, laquelle doit être revérifiée à intervalles réguliers.

5.13 Des précautions spéciales doivent être prises lors de l'emploi d'étiquettes prédécoupées et lors d'opérations de surimpression effectuées hors-ligne et lors du conditionnement manuel. L'utilisation de rouleaux d'étiquettes est préférable aux étiquettes prédécoupées pour éviter les confusions ou les mélanges.

5.14 La vérification électronique sur ligne de toutes les étiquettes peut aider à prévenir les confusions, mais il convient de vérifier que tous les lecteurs électroniques de code, les compteurs d'étiquettes et autres dispositifs similaires fonctionnent correctement. Lorsque les étiquettes sont posées manuellement, les contrôles en cours doivent être effectués plus fréquemment.

5.15 Les données imprimées ou gravées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni se décolorer ni s'effacer.

5.16 Les contrôles sur ligne des produits durant le conditionnement doivent comprendre au moins les vérifications suivantes :

- (a) l'apparence générale du conditionnement ;
- (b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
- (c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement spécifiés ;
- (d) l'exactitude de toute surimpression ;

(e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne doivent pas être remis dans le lot.

5.17 Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne peuvent être réintroduits dans le processus normal qu'après un contrôle particulier, une investigation et une approbation donnée par une personne désignée. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu écrit et détaillé.

5.18 A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant un numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure décrivant les vérifications à effectuer avant de retourner un article non utilisé doit être prévue dans le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

5.19 Les rendements doivent être vérifiés et les bilans comparatifs doivent être effectués si nécessaires pour s'assurer que les différences ne dépassent pas les limites acceptables. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée, expliquée de façon satisfaisante et enregistrée avant la libération du lot.

Dossiers de conditionnement des lots

5.20 Un dossier de conditionnement de lot doit être conservé pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit être basé sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et la méthode de préparation de ces dossiers doit être établie pour éviter les erreurs (les photocopies ou les éditions informatiques à l'aide d'un programme validé sont recommandées. Les transcriptions doivent être évitées).

5.21 Les informations suivantes doivent être consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations ; la date et l'identité de la personne responsable étant clairement indiquées par une signature ou, par exemple, au moyen d'un mot de passe électronique :

- (a) nom du produit ; numéro du lot et quantité du produit vrac à conditionner, ainsi que numéro de lot et quantité de produit fini attendue, quantité réellement obtenue, avec un bilan comparatif ;
- (b) date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;
- (c) nom du responsable des opérations de conditionnement ;
- (d) initiales des opérateurs chargés des différentes étapes importantes ;
- (e) relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- (f) indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ; ainsi que, le cas échéant, les instructions pour garder une partie du lot en attente de conditionnement ou bien pour retourner la fraction non conditionnée dans la zone de stockage ;
- (g) si possible, échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, y compris des spécimens portant le marquage du numéro de lot, de la date de péremption et de toute autre surimpression ;
- (h) notes portant sur tout problème particulier, notamment l'explication de toute déviation par rapport aux instructions de conditionnement avec l'autorisation écrite du responsable ;
- (i) quantités et numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés

au stock et les quantités du produit conditionné obtenu, de façon à permettre de faire un bilan comparatif.

6. CONTRÔLE DE LA QUALITE

Principes

6.01 Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement de la documentation et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de la vente ou de la distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est fondamentale.

6.02 Des moyens suffisants doivent être disponibles pour garantir que toutes les dispositions relatives aux contrôles de la qualité soient appliquées de manière efficace et fiable. Les exigences de base du contrôle de la qualité sont les suivantes :

(a) disposer de laboratoires ou recourir à des laboratoires sous-traitants, pourvus d'un personnel formé et de procédures approuvées pour l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires et vrac et des produits finis et, le cas échéant, pour la surveillance de la conformité de l'environnement avec les BPF ;

(b) disposer de méthodes et d'un personnel approuvé par le service de contrôle de la qualité pour prélever des échantillons des matières premières, d'articles de conditionnement, de produits intermédiaires ou vrac et produits finis ;

(c) disposer des dossiers de qualification et des études de validation ;

(d) détenir tous les enregistrements (réalisés manuellement et/ou par des instruments) démontrant que tous les échantillonnages, les inspections, les analyses ont réellement été effectués et que toute déviation a été enregistrée et complètement investiguée ;

(e) attester que la composition des produits finis en principes actifs et en excipients est conforme à celle décrite dans l'autorisation de mise sur le marché ; que les matières premières ont la pureté requise ; que les produits sont contenus dans le bon emballage et correctement étiquetés ;

(f) enregistrer, au regard de leurs spécifications, tous les résultats des inspections et des analyses des matières premières, des produits intermédiaires, vrac et des produits finis ;

conduire une évaluation du produit comprenant la revue et l'étude de la documentation de fabrication ainsi que l'examen des déviations par rapport aux procédures établies ;

(g) faire certifier par le pharmacien responsable ou un pharmacien désigné pour cette tâche la conformité de tout lot de produit, avant sa libération pour la vente ou la distribution, au regard des exigences de son autorisation de mise sur le marché ;

(h) conserver des échantillons en quantité suffisante pour permettre, si nécessaire, un nouveau contrôle des matières premières et des produits ; les produits finis doivent être conservés dans son emballage final, sauf si celui-ci est exceptionnellement grand.

6.03 Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la libération du lot.

6.04 Le service du contrôle de la qualité est également en charges d'autres fonctions, telles qu'établir, valider et appliquer toutes les procédures de contrôle de la qualité, évaluer, conserver et stocker les substances de référence, veiller à l'étiquetage correct des

contenants de matières premières et de produits, s'assurer que la stabilité des principes actifs et des produits fait l'objet d'un suivi, participer à l'examen des réclamations liées à la qualité des produits, et participer à la surveillance des paramètres de l'environnement. Toutes ces opérations doivent être effectuées conformément à des procédures écrites et, le cas échéant, faire l'objet de comptes rendus écrits.

Spécifications et méthodes d'essai

6.05 Il doit exister des spécifications, dûment approuvées et datées, décrivant les tests à réaliser pour l'identification, la teneur, le dosage, la pureté et la qualité des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, et si nécessaire, les produits intermédiaires et les produits vrac. L'eau, les solvants et les réactifs (par exemple acides et bases) utilisés dans la fabrication doivent également faire l'objet de spécifications.

6.06 Chaque spécification doit être approuvée, signée, datée et mise à jour par le service de contrôle de la qualité ou le service en charge de la documentation. Des révisions régulières des spécifications peuvent être nécessaires pour maintenir leur conformité avec les éditions en vigueur de la pharmacopée applicable ou d'autres formulaires officiels.

6.07 Les pharmacopées applicables, les substances de références, les spectres de référence et les autres références officielles doivent être disponibles au laboratoire de contrôle de la qualité.

6.08 Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent comporter, en fonction des cas, une description incluant :

- (a) nom approuvé (utiliser la DCI lorsqu'elle existe) et numéro de code interne ;
- (b) référence, le cas échéant, à une monographie d'une pharmacopée ;
- (c) caractéristiques qualitatives et quantitatives, avec les limites d'acceptation.

6.09 D'autres données peuvent être ajoutées à ces spécifications, selon les pratiques de l'entreprise, telles que :

- (a) noms des fournisseurs et du producteur d'origine des produits ;
- (b) un spécimen des articles imprimés ;
- (c) instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- (d) conditions et précautions de stockage ;
- (e) durée maximale de stockage avant recontrôle.

6.10 Les documents décrivant les méthodes de contrôle doivent indiquer, en fonction de la stabilité des matières, à quelle fréquence ces contrôles doivent être répétés. Les documents utilisés dans les laboratoires doivent suivre les principes énoncés au chapitre 1 "documentation".

6.11 Lorsque cela est nécessaire, des spécifications doivent être établies pour les produits intermédiaires et les produits vrac. Selon le cas, ces spécifications doivent être comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

6.12 Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- (a) nom approuvé du produit et, le cas échéant, le numéro de code ;
- (b) noms des principes actifs (DCI si disponible) ;
- (c) formule du produit ou référence correspondante ;
- (d) description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- (e) instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- (f) caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation ;
- (g) conditions de stockage et précautions éventuelles ;
- (h) durée de validité.

Echantillonnage

6.13 Le personnel du service du contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et procéder aux investigations nécessaires.

6.14 Des procédures écrites doivent être établies pour l'échantillonnage avec indication des personnes autorisées à prendre des échantillons. Les échantillons doivent être représentatifs des lots de matières à partir desquels ils ont été prélevés, selon une procédure écrite approuvée.

6.15 L'échantillonnage doit être effectué de manière à éviter tout effet négatif pour la qualité. Les récipients qui ont été prélevés doivent être identifiés puis être soigneusement refermés.

6.16 Des précautions doivent être prises lors de l'échantillonnage pour éviter la contamination ou les mélanges de, ou par, la matière première en cours de prélèvement. Le matériel d'échantillonnage en contact avec les matières doit être propre. Des précautions complémentaires peuvent être requises pour les matières dangereuses ou très actives.

6.17 Les instructions d'échantillonnage doivent préciser :

- (a) la méthode et le plan d'échantillonnage ;
- (b) le matériel à utiliser ;
- (c) toutes les précautions à observer pour éviter de contaminer le produit ou de porter atteinte à sa qualité ;
- (d) les quantités d'échantillons à prélever ;
- (e) le cas échéant, les instructions relatives à la subdivision de l'échantillon ;
- (f) le type de récipient à utiliser pour un échantillon normal ou si le prélèvement doit être aseptique, et son étiquetage ;
- (g) toutes les précautions particulières à observer, en particulier pour le prélèvement de matières stériles ou toxiques.

6.18 Le matériel d'échantillonnage doit être nettoyé et, si nécessaire, stérilisé avant et après chaque utilisation, et être stocké séparément des appareils de laboratoire.

6.19 Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après leur date de péremption. Les produits finis doivent normalement être conservés dans leur conditionnement définitif et stockés dans les conditions recommandées. Lorsque de très grands conditionnements sont fabriqués, de plus petits échantillons peuvent être conservés dans des récipients appropriés. Des échantillons des principes actifs doivent être conservés au moins un an au-delà de la date de péremption des produits finis

correspondants. Les autres matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservées au moins deux ans si leur stabilité le permet. Les quantités d'échantillons de matières premières et de produits finis doivent être suffisantes pour effectuer au moins deux analyses complètes

6.20 Chaque récipient contenant un échantillon doit porter une étiquette portant :

- (a) le nom du produit échantillonné ;
- (b) son numéro de lot ;
- (c) le numéro du contenant d'origine à partir duquel l'échantillon a été prélevé ;
- (d) le numéro de l'échantillon ;
- (e) la signature de la personne qui a prélevé l'échantillon ;
- (f) la date du prélèvement.

Operations de contrôle

6.21 Il doit exister des procédures écrites pour le contrôle des matières et des produits aux différents stades de la production, indiquant les méthodes et les appareils à employer. Les contrôles effectués doivent être enregistrés.

6.22 Tous les contrôles doivent être effectués selon les instructions données dans les procédures écrites correspondantes à chaque matière première ou à chaque produit. Les résultats doivent être vérifiés par une personne désignée avant la libération ou le refus du produit.

6.23 Les méthodes de test décrites dans les documents doivent être validées dans leurs conditions d'utilisation, en fonction du matériel et des appareils disponibles avant d'être adoptées pour les essais de routine. Il est essentiel qu'une attention particulière soit apportée à la validation des méthodes analytiques de dosage et des systèmes automatisés.

6.24 Les enregistrements des contrôles doivent comprendre au moins les données suivantes :

- (a) nom de la matière première ou du produit, et, le cas échéant, sa forme pharmaceutique ;
- (b) numéro de lot et, le cas échéant, nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- (c) références aux spécifications et méthodes de contrôle applicables ;
- (d) résultats des analyses, y compris les observations et les calculs, les spécifications (limites), ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- (e) dates et numéro de référence des analyses ;
- (f) initiales des opérateurs qui ont réalisé les tests ;
- (g) initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;
- (h) mention claire de l'acceptation ou du refus (ou toute autre décision sur le statut du produit) datée et signée par une personne désignée, et pour les produits finis, par le pharmacien responsable.

6.25 Les résultats des contrôles en cours de fabrication doivent être conservés dans le dossier du lot.

6.26 Les résultats hors spécifications obtenus lors du contrôle des matières ou des produits doivent faire l'objet d'une investigation selon une procédure approuvée. Les enregistrements de ces résultats doivent être conservés et archivés.

6.27 Les données relatives aux résultats d'analyse, à la surveillance de l'environnement, etc. doivent être conservées de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

6.28 Les supports d'enregistrement des données originales relatives au contrôle de la qualité comme les cahiers de laboratoires et les enregistrements obtenus doivent être conservés et pouvoir être retrouvés rapidement.

6.29 Pour chaque lot de produit fini, le laboratoire doit déterminer, préalablement à sa libération, la conformité du produit fini au regard de ses spécifications.

6.30 L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des paramètres pertinents, notamment les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (y compris le conditionnement), la conformité du produit fini au regard de ses spécifications et l'examen du conditionnement final.

6.31 Les produits non conformes au regard de leurs spécifications, ou à tout autre critère de qualité pertinent, doivent être refusés.

Utilisation des certificats d'analyse d'un fournisseur

6.32 Alternativement aux contrôles faits par le fabricant de produits pharmaceutique, il est possible d'utiliser un certificat d'analyse du fournisseur à condition que le fabricant ait établi la fiabilité des analyses de son fournisseur au moyen d'une validation périodique des résultats des essais effectués par ce fournisseur et au moyen d'audits des installations de ce fournisseur. Cette organisation ne dispense pas des dispositions du paragraphe 3.16. Les certificats d'analyse doivent être des originaux (et non des photocopies) ou bien être certifiés authentiques. Les certificats doivent comporter au moins les informations suivantes :

- (a) identification (nom et adresse) du fournisseur émetteur ;
- (b) signature du responsable désigné avec mention de ses qualifications ;
- (c) nom de la matière première analysée ;
- (d) numéro de lot de la matière première ;
- (e) les méthodes et les spécifications utilisées ;
- (f) les résultats obtenus des analyses ;
- (g) la date de l'analyse.

Programme de suivi de la stabilité

6.33 Le service de contrôle de la qualité doit évaluer la qualité et la stabilité des produits finis pharmaceutiques et, si nécessaire, celles des matières premières et des produits intermédiaires.

6.34 Le service de contrôle de la qualité doit fixer les dates de péremption et les spécifications relatives à la durée de validité des produits pharmaceutiques, sur la base des tests disponibles.

6.35 Un programme écrit de suivi de la stabilité réelle doit être établi et appliqué ; ce programme doit comprendre les éléments suivants :

- (a) description complète du produit inclus dans l'étude ;

- (b) description complète des paramètres de test et des méthodes incluant toutes les analyses de teneur, de pureté et des caractéristiques physiques avec une documentation démontrant que ces tests sont indicateurs de stabilité ;
- (c) indication d'un nombre suffisant de lots inclus dans le programme ;
- (d) calendrier de test de chaque produit ;
- (e) dispositions relatives aux conditions spéciales de stockage ;
- (f) indication d'un nombre d'échantillon adéquat ;
- (g) résumé de toutes les données obtenues, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

6.36 La stabilité du produit doit être déterminée avant sa mise sur le marché et vérifiée après tout changement significatif dans les procédés de fabrication, le matériel, les articles de conditionnement, etc.

ANNEXE 1
FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES STERILES

FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES STÉRILES

Généralités

1. Des exigences supplémentaires aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'imposent pour les opérations de production des produits pharmaceutiques stériles. Ces opérations doivent s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée ; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas personnel et/ou matériel et produits. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté normalisé et être alimentées en air passé à travers des filtres d'efficacité appropriée.
2. Les différentes opérations de préparation des composants (telles que les récipients et les fermetures), de préparation du produit, le remplissage et la stérilisation doivent être effectuées dans des locaux séparés à l'intérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Ces locaux sont classés en quatre classes A, B, C et D (voir paragraphe 13).
3. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement celles où le produit est stérilisé dans son récipient final et deuxièmement celles qui doivent être menées de façon aseptique pour toutes ou certaines étapes.

Contrôle de la qualité

4. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais ils doivent en particulier comporter des échantillons provenant de parties du lot pouvant être considérées à risque de contamination, par exemple :
 - (a) pour les produits remplis aseptiquement, les échantillons doivent comporter des récipients remplis au début et en fin de lot, ainsi qu'après toute interruption de travail significative ;
 - (b) pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut penser à prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.
5. La stérilité du produit fini est garantie par la validation du cycle de stérilisation dans le cas des produits stérilisés dans le récipient final, et par des tests de répartition (MFT ou "media-fill tests") dans le cas des produits fabriqués de façon aseptique. Les dossiers de fabrication de lot et, dans le cas des productions aseptiques, les enregistrements de la qualité de l'environnement, doivent être examinés en même temps que les résultats des tests de stérilité. La procédure du test de stérilité doit être validée pour le(s) produit(s) concerné(s). Les méthodes pharmacopées doivent être utilisées lors de la validation des tests de stérilité.
6. L'eau pour préparation injectable utilisée pour les produits injectables intermédiaires et finis doit être fréquemment contrôlée pour les endotoxines selon une méthode pharmacopée validée pour chaque type de produit. Ce contrôle est obligatoire pour les produits injectables de grand volume en plus des autres tests requis selon la monographie approuvée du produit fini. Quand un échantillon ne passe pas un test, la cause de cette défaillance doit être investiguée et des actions correctrices doivent être prises si nécessaire.

Désinfection

7. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Ces zones doivent être nettoyées fréquemment et de façon approfondie, conformément à un programme écrit. Une surveillance microbiologique régulière doit être réalisée en vue de détecter l'émergence de souches résistantes de microorganismes. Etant donné leur efficacité limitée, la lumière ultraviolette ne doit pas être utilisée à la place des désinfectants chimiques.

8. Les désinfectants et les détergents doivent être surveillés sur le plan de la contamination microbienne ; les dilutions doivent être conservées dans des récipients préalablement nettoyés et ne peuvent être stockées de façon prolongée que si elles ont été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B (voir section 4.1) doivent être stériles avant usage.

9. En vue de maîtriser la propreté microbiologique des différentes classes "en opération", les zones d'atmosphère contrôlée doivent être surveillées. Lorsque des opérations aseptiques sont effectuées les contrôles doivent être fréquents et comprendre des méthodes telles que les boîtes de sédimentation, les échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surface (par exemple par écouvillonnage ou par géloses de contact). Les zones en opération ne doivent pas être contaminées lors de ces prélèvements. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de l'examen de la documentation des lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces, et le personnel, doivent être contrôlés après les opérations critiques.

10. Des seuils (valeurs limites) de détection de contamination microbiologique doivent être définis pour le déclenchement d'alertes et d'actions et pour les suivis (tendances) de la qualité de l'air dans les locaux. Les limites exprimées en unités formant colonies (UFC) sont données dans le tableau 1 pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en opération. Les méthodes de prélèvement et les valeurs données dans la table représentent des recommandations et non des spécifications.

Tableau 1 : Limites de contamination microbiologique

Classe	Echantillon d'air (UFC/m ³)	Boîte de Petri D.90mm/ 4heures	Géloses de contact D.55mm	Empreintes des 5 doigts de gant sur boîte de Petri
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fabrication des préparations stériles

11. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités d'environnement requises. Chaque opération de fabrication requiert un niveau d'opération de propreté de l'environnement approprié de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des matières manipulés.

12. Afin de satisfaire aux conditions requises "en opération", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air "au repos". On entend par "au repos", la situation d'une installation complète avec son équipement de production opérationnel mais sans que les opérateurs soient présents. On entend par "en opération", la situation où les installations sont en fonctionnement selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

13. Aux fins de la fabrication de produits pharmaceutiques stériles, on distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée :

Classe A : Zone délimitée pour les opérations à haut risque, telles que le remplissage et les connexions aseptiques. Cette classe est normalement obtenue sous flux d'air laminaire. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer un air circulant à une vitesse homogène de $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ (valeur guide) au niveau du poste de travail.

Classe B : Environnement immédiat d'une zone de classe A dans le cas de préparation et de remplissage aseptiques.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des produits pharmaceutiques stériles.

La classification particulaire de l'air en quatre classes est donnée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Classification selon le nombre de particules aéroportées

Classe	Au repos		En opération	
	Nombre maximal de particules par m ³ de taille égale ou supérieure à :			
	0,5/5,0 µm	>5 µm	0,5/5,0 µm	>5 µm
A	3.500	0	3.500	0
B	3.500	0	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	non défini	non défini

14. Pour obtenir ces qualités d'air il convient d'utiliser les méthodes normalisées par les autorités nationales. Il est à noter que :

Pour atteindre les classes d'air B, C et D le nombre de renouvellements d'air doit être adapté à la taille du local, à l'équipement et au personnel présent. Il est généralement nécessaire d'avoir au moins 20 renouvellements par heure dans un local présentant un

bon schéma aéraulique et équipé, pour les classes B et C, de filtres terminaux à haute efficacité pour les particules de l'air (Filtres HEPA).

Les informations détaillées relatives aux méthodes de détermination de la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. ne sont pas données ici. Les références nécessaires se trouvent dans les divers guides, dans les pharmacopées européenne, japonaise ou américaine ou dans la documentation établie par le Comité européen de normalisation ou l'Organisation internationale de standardisation (ISO).

15. Les différents systèmes de classification particulaire de l'air pour les zones d'atmosphère contrôlée sont données dans le tableau 3.

Tableau 3 : Comparaison des différents systèmes de classification des zones d'atmosphère contrôlée

WHO-GMP	US FS 209E	Norme US	ISO/TC 209	EU-GMP
Classe A	M 3.5	Class 100	ISO 5	Classe A
Classe B	M 3.5	Class 100	ISO 5	Classe B
Classe C	M 5.5	Class 10.000	ISO 7	Classe C
classe D	M 6.5	Class 100.000	ISO 8	Classe D

16. Les caractéristiques particulières données dans le tableau 2 dans la colonne "au repos" doivent être obtenues à l'arrêt de la production, en l'absence du personnel de production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide). Les caractéristiques particulières données dans la colonne "en opération" pour la classe A doivent être maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque ce produit ou son récipient ouvert sont exposés à l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer l'atteinte de la propreté particulaire requise au point de remplissage au cours de celui-ci en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

17. Afin de maîtriser la propreté particulaire des différentes zones durant les opérations, une surveillance (monitoring) doit être effectuée.

18. Des limites appropriées d'alerte et d'action doivent être fixées pour les résultats des comptages particuliers et microbiologiques. Si ces limites sont dépassées des actions correctives appropriées doivent être prises selon des procédures établies.

19. Les classes d'atmosphère contrôlée doivent être choisies par le fabricant en fonction de la nature des opérations à réaliser et des procédés utilisés : produits stérilisés dans leur récipient final ou produits stérilisés par filtration. La détermination de l'environnement adapté pour un procédé de production et selon des temps opératoires doit être basée sur la contamination microbiologique (biocharge) et/ou sur des tests de répartition (MFT).

Produits stérilisés dans le récipient final

20. La préparation des composants et de la plupart des produits doit être effectuée dans un environnement de classe D au moins en vue d'obtenir de faibles comptages microbiologiques et particulaires, adaptés aux opérations de filtration et de stérilisation. Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination microbologique (par exemple quand le produit permet une croissance facile des microorganismes, quand la stérilisation n'intervient pas immédiatement, ou quand une partie du procédé ne se déroule pas en système clos), la préparation doit normalement être effectuée dans un environnement de classe C.

21. Le remplissage des produits stérilisés dans le récipient final doit normalement s'effectuer dans un environnement de classe C au moins.

22. Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit par son environnement (par exemple, en raison de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou quand les produits sont exposés pendant plus de quelques secondes avant leur fermeture), le remplissage doit être effectué en classe A dans un local de classe C au moins.

23. La préparation et le remplissage des crèmes, pommades, suspensions et émulsions doit normalement s'effectuer dans un environnement de classe C avant la stérilisation finale.

Produits stérilisés par filtration

24. Après nettoyage, les composants doivent être manipulés dans un environnement de classe D au moins. La manipulation des matières premières et des composants stériles doit être effectuée en classe A dans un local de classe B, sauf s'ils sont ensuite soumis à une stérilisation ou à une filtration stérilisante.

25. La préparation de solutions qui doivent être filtrés stérilement au cours du procédé doit être effectuée dans un environnement de classe C ; si elle n'est pas filtrée stérilement, la préparation des matières et des produits doit être effectuée en classe A, dans un local de classe B.

26. La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement, ainsi que la manipulation des équipements stériles, doivent être effectués en classe A, dans un local de classe B.

27. Le transfert de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, doit, avant fermeture complète, s'effectuer dans une classe A dans un local de classe B ou bien dans des chariots de transfert scellés dans un environnement de classe B.

28. La préparation et le remplissage des produits pâteux et liquides stériles (pommades, crèmes, suspensions et émulsions) doivent être effectués dans un environnement de classe A dans un local de classe B lorsque le produit est exposé et s'il n'est pas ultérieurement filtré.

Production

29. Des précautions doivent être prises pour diminuer les contaminations aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation.

30. Les préparations contenant des microorganismes vivants ne doivent pas être fabriquées ou remplies dans les zones utilisées pour la fabrication des autres produits pharmaceutiques ; cependant, le remplissage de vaccins ne contenant que des germes tués ou des extraits bactériens peut s'effectuer dans les mêmes locaux que ceux utilisés pour d'autres produits pharmaceutiques stériles, après validation du processus d'inactivation et des procédures de nettoyage.

31. La validation des procédés de fabrication aseptique doit comprendre la simulation de ces procédés à l'aide d'un milieu de culture (MFT). La nature du milieu de culture utilisé doit, en général, être équivalente à celle du produit simulé. Le test de simulation doit se rapprocher le plus possible du procédé de fabrication habituel et en comprendre toutes les étapes critiques ultérieures. Il convient de simuler les conditions les plus défavorables attendues. Ce test de simulation doit être répété à intervalles définis et après toute modification significative des équipements ou du procédé. Le nombre de récipients utilisés pour le remplissage du milieu de culture doit être suffisant pour que la probabilité de détection soit élevée et pour que cette évaluation soit représentative. Pour les petits lots, le nombre de récipient remplis doit être au moins égal à la taille du lot de produits pharmaceutiques.

32. Il convient de veiller à ce qu'aucune validation n'entraîne un risque pour les procédés de fabrication.

33. L'eau brute, les installations de traitement d'eau et l'eau traitée doivent être régulièrement surveillées et des contrôles de la contamination chimique, biologique et en endotoxines doivent être réalisés pour s'assurer que la qualité de l'eau correspond aux spécifications établies pour son usage. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être enregistrés et conservés.

34. Les activités effectuées dans les zones d'atmosphère contrôlée, en particulier lors des opérations aseptiques, doivent être réduites au minimum, et les mouvements du personnel doivent être mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

35. La présence de récipients et de produits susceptibles de libérer des fibres doit être réduite au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée et complètement exclue lorsqu'une fabrication aseptique est en cours.

36. Après le dernier processus de nettoyage, les composants, les récipients de produit vrac et les équipements doivent être manipulés de façon à ne pas être recontaminés. Il convient d'indiquer clairement sur ces éléments à quel stade de traitement ils se trouvent.

37. L'intervalle de temps entre le lavage et le séchage et entre la stérilisation des composants, des récipients de produit vrac et des équipements, ainsi qu'entre leur stérilisation et leur utilisation, doit être le plus court possible. Une durée limite doit être fixée en fonction des conditions de stockage validées.

38. L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien doit être le plus court possible. Une durée limite doit être fixée pour chaque produit en prenant en compte sa composition et les conditions de stockage prescrites.

39. Tout gaz utilisé pour transférer ou purger une solution ou pour inerte un produit doit passer au travers d'un filtre stérilisant.

40. La biocontamination ou biocharge (« bioburden ») des produits doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur pratique limite doit être fixée pour cette contamination immédiatement avant la stérilisation en fonction de l'efficacité de la méthode utilisée et du risque de contamination pyrogène. Toutes les solutions, notamment les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur un filtre antimicrobien, si possible immédiatement avant le remplissage. Lorsque des solutions aqueuses sont conservées dans des récipients fermés, toutes leurs ouvertures doivent être protégées, par exemple avec des filtres à air antibactériens hydrophobes.

41. Les composants, les récipients de produit vrac, les équipements et tous autres articles nécessaires en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés et si possible introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte scellés dans le mur. Dans certaines circonstances d'autres systèmes assurant une même protection contre l'introduction des contaminations (par exemple, un triple emballage) peuvent être acceptables.

42. L'efficacité de toute nouvelle procédure de production doit être validée et la validation répétée à intervalles déterminés sur la base des résultats antérieurs ou lors de toute modification importante du procédé ou des équipements.

Stérilisation

43. Lorsque cela est possible, et les produits destinés à être stériles devraient être stérilisés par la chaleur dans leur récipient final. Lorsqu'il n'est pas possible, en raison de l'instabilité de la formulation, de réaliser une stérilisation finale du produit par la chaleur, il convient, après filtration, d'utiliser une méthode de stérilisation finale alternative et/ou un procédé de fabrication aseptique.

44. La stérilisation peut être réalisée par la chaleur humide ou la chaleur sèche, par irradiation à l'aide de rayonnements ionisant (mais pas par rayonnement ultraviolet à moins que le procédé ne soit complètement validé), par l'oxyde d'éthylène (ou par tout autre agent stérilisant gazeux) ou par filtration suivie d'un remplissage aseptique de récipients stériles. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients spécifiques. Lorsque cela est possible la méthode de choix est la stérilisation par la chaleur.

45. La contamination microbiologique des matières premières doit être minimale et leur biocharge doit être surveillée (monitorée) avant leur stérilisation. Les spécifications doivent, en fonction des résultats de cette surveillance, comprendre des exigences de propreté microbiologique.

46. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Il convient de porter une attention particulière aux méthodes de stérilisation non décrites dans une pharmacopée ou dans d'autres référentiels, ou employées pour des préparations autres que de simples solutions aqueuses ou huileuses.

47. Avant d'adopter un procédé de stérilisation, il faut démontrer qu'il convient au produit et qu'il possède l'efficacité nécessaire pour atteindre le niveau de stérilisation souhaité en tous points et dans toutes les charges à traiter, à l'aide de mesures physiques et, le cas échéant, à l'aide d'indicateurs biologiques. La validité du procédé doit être vérifiée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et à chaque modification significative apportée à l'équipement. Les résultats doivent être consignés.

48. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis et le procédé doit être conçu de manière à garantir cette exposition au traitement.

49. Les indicateurs biologiques doivent être considérés uniquement comme un moyen supplémentaire de surveillance de la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés selon les instructions du fabricant ; leur qualité doit être vérifiée par la méthode des contrôles positifs. De strictes précautions doivent être appliquées lors de leur utilisation pour éviter qu'ils soient source de contamination microbienne.

50. Il doit exister des moyens évidents pour distinguer les produits non stérilisés de ceux qui l'ont été. Chaque plateau, chaque caissette ou tout autre dispositif de transport de produits, de composants doit être clairement étiqueté avec le nom du produit, son numéro de lot et une mention indiquant s'il a été stérilisé ou non. Des indicateurs tels que les bandes thermosensibles pour autoclave peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais ils ne peuvent pas pour autant garantir la stérilité de ce lot.

51. Des enregistrements doivent être disponibles pour chaque cycle de stérilisation. Ils doivent être approuvés au moment du processus de libération des lots.

Stérilisation finale

Stérilisation par la chaleur

52. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré avec l'exactitude et la précision adaptées par un appareil approprié, par exemple sur un graphique temps / température avec une échelle suffisante. La température doit être enregistrée par une sonde positionnée dans la partie la plus froide de la charge ou de la chambre chargée ; ce point ayant été déterminé lors de la validation ; la température doit de préférence être vérifiée à l'aide d'une seconde sonde de température indépendante située au même endroit. Le graphique ou sa photocopie doit faire partie du dossier de lot. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ils ne doivent pas remplacer les contrôles physiques.

53. Un temps suffisant doit être prévu pour que la totalité de la charge atteigne la température requise ; avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

54. Après la phase de haute température d'un cycle de stérilisation par la chaleur, il convient de prendre des précautions pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit doit être stérilisé.

Stérilisation par la chaleur humide

55. La stérilisation par la chaleur humide (dans un autoclave) doit concerner uniquement des solutions aqueuses et des produits mouillés par l'eau. La température et la pression doivent être utilisées ensemble pour surveiller le procédé. L'enregistreur de température doit normalement être indépendant du régulateur et il doit exister un afficheur de température indépendant dont la lecture peut être régulièrement comparée à celle de l'enregistrement graphique durant la phase de stérilisation. Pour les stérilisateur munis d'un drain dans la partie basse de la chambre, il peut aussi être nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit tout au long de la phase de stérilisation. Des tests d'étanchéité de la chambre doivent être régulièrement effectués lorsque le cycle comprend une phase de vide.

56. Les éléments à stériliser autres que les produits contenus dans des récipients fermés, doivent être emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la décontamination après stérilisation. Toutes les parties de la charge doivent être en contact avec l'eau ou la vapeur saturée, à la température voulue durant le temps nécessaire.

57. Des dispositions doivent être prises pour garantir que la vapeur utilisée pour la stérilisation est de qualité convenable et qu'elle ne contient pas d'additifs en quantités telles qu'ils contamineraient le produit ou l'équipement.

Stérilisation par la chaleur sèche

58. La stérilisation par la chaleur sèche peut être applicable aux liquides non aqueux et aux poudres. Le procédé utilisé doit comporter une circulation d'air dans la chambre et maintenir une surpression pour empêcher l'entrée d'air non stérile. En cas d'admission d'air, celui-ci doit passer à travers un filtre antimicrobien, par exemple un filtre HEPA. Lorsque le procédé de stérilisation par la chaleur sèche est aussi conçu pour détruire les pyrogènes, sa validation peut exiger l'utilisation d'endotoxines.

Stérilisation par irradiation

59. La stérilisation par irradiation est utilisée principalement pour la stérilisation de matières et de produits sensibles à la chaleur. De nombreux produits pharmaceutiques et certains articles de conditionnement étant sensibles aux radiations, cette méthode est acceptable uniquement lorsque l'absence d'effets nuisibles a été confirmée expérimentalement. Le rayonnement ultra-violet n'est pas une méthode acceptable de stérilisation finale.

60. Si l'irradiation est effectuée par un sous-traitant, il est de la responsabilité du fabricant de s'assurer que les dispositions du paragraphe 59 sont respectées et que le procédé est validé. Les responsabilités de l'exploitant de l'installation d'irradiation (par exemple en ce qui concerne l'application de la dose correcte) doivent être spécifiées.

61. La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le processus de stérilisation. A cette fin, les dosimètres utilisés doivent mesurer la dose réellement reçue par le produit, indépendamment de la dose d'irradiation délivrée. Les dosimètres doivent être placés dans la charge en nombre suffisant et suffisamment rapprochés pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'enceinte. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils doivent être employés dans les limites de validité de leur durée de validité et d'étalonnage. Les dosimètres doivent être lus peu de temps après leur exposition aux radiations. Des indicateurs biologiques ne peuvent être utilisés que comme moyen de contrôle supplémentaire. Des pastilles de couleur radio-sensibles peuvent aussi être utilisées pour distinguer les contenants qui ont été soumis à l'irradiation de ceux qui ne l'ont pas été ; mais ces indicateurs ne constituent pas de preuve d'une stérilisation correcte. Les informations obtenues doivent faire partie du dossier de lot.

62. Les procédures de validation doivent garantir que les effets dus aux différences de densité des contenants sont pris en compte.

63. Des procédures de manutention doivent empêcher les confusions entre produits irradiés et produits non-irradiés. Chaque contenant doit porter un indicateur radio-sensible pour montrer qu'il a, ou non, été soumis à l'irradiation.

64. La dose d'irradiation doit être administrée en totalité dans un laps de temps prédéterminé.

Stérilisation par l'oxyde d'éthylène

65. Cette méthode de stérilisation ne doit être employée pour des produits qu'en l'absence d'alternative convenable.

66. Différents gaz et agents fumigants peuvent être utilisés pour la stérilisation par exemple l'oxyde d'éthylène ou la vapeur de peroxyde d'hydrogène. L'oxyde d'éthylène doit être employé uniquement quand aucune autre méthode n'est utilisable. Durant le procédé de validation il faut démontrer que le gaz n'a pas d'effets nuisibles sur le produit et que les conditions opératoires et le temps prévus pour le dégazage sont suffisants pour réduire le taux de gaz résiduel et les sous-produits de la réaction à des limites définies acceptables pour le type de produit ou de matière considéré. Ces limites doivent faire partie des spécifications.

67. Le contact direct entre le gaz et les microorganismes est essentiel ; des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans des substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La nature et la quantité des articles de conditionnement peuvent influencer le procédé de façon significative.

68. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent être amenés au degré d'humidité et de température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre doit tenir compte de l'exigence inverse qui est de minimiser l'attente avant stérilisation.

69. Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et disposés à travers la charge. Les informations ainsi obtenues doivent faire partie du dossier de lot.

70. Les indicateurs biologiques doivent être stockés et utilisés selon les instructions de leur fabricant et leur efficacité doit être vérifiée par la méthode des contrôles positifs.

71. Des enregistrements doivent être réalisés pour chaque cycle de stérilisation et comporter la durée effective du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre durant le procédé. La pression et la température doivent être enregistrées sur un graphique durant tout le cycle. Les enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

72. Après la stérilisation, la charge doit être stockée selon des modalités définies et dans des conditions de ventilation permettant de réduire la concentration du gaz résiduel (désorption) et des sous-produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce processus doit être validé.

Procédé aseptique et stérilisation par filtration

73. Le but du procédé aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de divers composants qui ont tous été stérilisés par l'une des méthodes précitées.

74. Les conditions de production doivent être telles qu'elles préviennent toute contamination microbiologique.

75. De manière à maintenir la stérilité des composants et du produit durant le déroulement du procédé aseptique, une attention particulière doit être donnée à : (a) l'environnement ; (b) le personnel ; (c) les surfaces critiques ; (d) les procédures de manipulation et de stérilisation du récipient et de son bouchage ; (e) l'attente maximum du produit avant son remplissage dans le récipient final ; et (f) le filtre stérilisant.

76. Certaines solutions ou liquides qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final, peuvent être filtrés sur un filtre stérile d'un diamètre de pores nominal de 0,22 micron (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne équivalentes, le filtrat étant recueilli dans un contenant stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager d'accroître l'efficacité de la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

77. Pour tenir compte du fait que la filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation un double filtre, ou une seconde filtration sur un filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant le remplissage peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être effectuée aussi près que possible du point de remplissage.

78. La libération de fibres par les filtres doit être minimale (normalement zéro). Les filtres contenant des filtres d'amiante sont prohibés quelles que soient les conditions envisagées.

79. L'intégrité des filtres doit être vérifiée, par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression, immédiatement après chaque utilisation (il peut aussi être utile de tester ainsi le filtre avant son utilisation). La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression obtenue entre l'entrée et la sortie du filtre doivent avoir été déterminées pendant la validation et toute différence significative de ces valeurs doit être notée et faire l'objet d'une investigation. Les résultats de ces vérifications doivent être inscrits dans le dossier de lot. L'intégrité des filtres à gaz et des filtres à gaz critiques doit être confirmée après utilisation. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés. La fréquence de surveillance de l'intégrité des filtres doit prendre en compte la réalité des conditions de leur usage, par exemple la circulation d'air à haute température.

80. Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une (1) journée de travail à moins que cette pratique ait été validée.

81. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en libérant d'autres substances dans ce produit.

Personnel

82. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent, dans la mesure du possible, s'effectuer de l'extérieur de ces zones.

83. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir régulièrement une formation portant sur les méthodes et techniques de bonne fabrication des produits pharmaceutiques stériles, incluant l'hygiène et les éléments de base en microbiologie. Lorsque des personnes extérieures non formées (par exemple le personnel de sociétés d'entretien ou de construction) doivent entrer dans ces zones, une attention particulière doit être apportée à leur information et à leur surveillance.

84. Le personnel engagé dans des opérations de fabrication utilisant des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents du procédé de fabrication en cours ne doit pas entrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles à moins d'avoir suivi des procédures de décontamination rigoureuses clairement établies.

85. Un haut niveau de propreté et d'hygiène personnelle est essentiel, et il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de produits pharmaceutiques stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la diffusion de contaminants en nombre ou de types anormaux ; des contrôles médicaux périodiques adaptés sont souhaitables pour rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis du personnel pouvant représenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

86. Les vêtements extérieurs ne doivent pas être apportés dans les zones d'atmosphère contrôlée, et le personnel entrant dans les vestiaires doit porter la tenue standard de l'usine. Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite établie pour minimiser la contamination des vêtements réservés aux zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

87. Les montres-bracelets et les bijoux ne doivent pas être portés dans les zones d'atmosphère contrôlée et les produits cosmétiques susceptibles de libérer des particules ne doivent pas être utilisés.

88. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux procédés de fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à ce que le produit soit protégé des contaminations. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des surchaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination venant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou surchaussures adaptées doivent être portés. Le tissu ne doit virtuellement pas libérer de fibres ou de particules.

Classe A/B : Une cagoule doit enfermer totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache. Un vêtement en une ou deux pièces serré aux poignets et muni d'un col montant doit être porté. La cagoule doit être insérée dans le col du vêtement. Un masque facial doit être porté pour empêcher l'émission de gouttelettes. Des gants adaptés, stériles et non poudrés, en caoutchouc ou en polymères doivent être portés ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches du vêtement dans les gants. Le vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

89. Les vêtements personnels extérieurs ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Pour chaque opérateur de classe A et B, un vêtement protecteur propre et stérilisé, ou correctement désinfecté, doit être fourni à chaque séance de

travail, ou au moins une fois par jour si les résultats du monitoring le justifient. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Le masque et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail. L'utilisation de vêtements jetables peut être nécessaire.

90. Les vêtements utilisés dans les zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés de manière à ce qu'ils ne collectent pas de particules contaminantes qui pourraient être libérés ensuite. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à cet usage. Les fibres endommagées lors de traitements de nettoyage ou de stérilisation inappropriés représentent un risque accru de libération de particules. Le lavage et la stérilisation doivent être effectués selon des procédures écrites.

Locaux

91. Tous les locaux doivent, autant que possible, être conçus pour éviter les entrées non indispensables du personnel d'encadrement ou de contrôle. Les zones de classe B doivent être conçues de manière à ce que toutes les opérations puissent être observées de l'extérieur.

92. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces exposées doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

93. Pour diminuer l'accumulation des poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins inaccessibles et les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être soigneusement conçues pour éviter les recoins difficiles à nettoyer ; les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

94. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

95. Les canalisations, gaines et autres utilités doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

96. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être évités en général et être exclus des zones de classe A et B utilisées pour des fabrications aseptiques. Lorsqu'ils existent dans les autres zones, ils doivent être conçus, installés et entretenus de manière à minimiser les risques de contaminations microbiennes et être équipés de systèmes anti-retour (avec air-break) aisément nettoyables. Toutes les évacuations au sol doivent être ouvertes et facilement nettoyables et être connectées aux siphons en dehors de la zone de manière à éviter l'entrée de contaminants microbiens.

97. Les vestiaires doivent être conçus comme des sas et utilisés de manière à fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination particulaire et microbiologique des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. Les lavabos ou les lave-mains

ne peuvent être installés que dans la première partie des vestiaires, et en aucun cas dans les zones de production aseptique.

98. Les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système d'interblocage et un système d'alerte visuelle et/ou sonore doivent être installés pour empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

99. Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive de l'air par rapport aux zones environnantes de classe inférieure ; et la circulation de l'air doit balayer efficacement la zone. L'écart de pression entre pièces adjacentes de classes différentes doit être d'environ 10 à 15 pascals (valeur guide). Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés le produit et les composants nettoyés destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de retenir certains produits, par exemple pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination des locaux et le traitement de l'air quittant une zone d'atmosphère contrôlée peuvent être nécessaires dans certains cas.

100. Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination ; il convient, par exemple, d'éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

101. Un système d'alarme doit exister pour indiquer toute déficience de l'alimentation en air. Un indicateur de pression différentielle doit être installé entre les zones où il est important de maintenir une différence de pression et ce différentiel doit être régulièrement enregistré.

102. L'installation d'une barrière physique peut être envisagée pour empêcher l'entrée sans nécessité dans les zones de remplissage critique, par exemple les zones de classe A.

Matériel

103. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe d'air inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (par exemple, dans un tunnel de stérilisation).

104. Lorsque cela est possible, les équipements utilisés pour les opérations sur des produits stériles doivent être choisis de manière à pouvoir être stérilisés par la vapeur, la chaleur sèche ou d'autres méthodes.

105. Dans la mesure du possible, les équipements les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Quand un matériel a été sorti pour une opération de maintenance et doit, si possible, être stérilisé après son remontage complet.

106. Lorsque la maintenance des équipements est effectuée dans la zone d'atmosphère contrôlée, elle doit être opérée avec des outils propres et la zone doit être si nécessaire re-

nettoyée et re-désinfectée avant de redémarrer les opérations de production, s'il apparaît que les conditions de propreté et/ou de stérilité requises n'ont pas pu être maintenues durant les opérations de maintenance.

107. Tout équipement, incluant les stérilisateur, les systèmes traitement et de filtration de l'air, les systèmes de traitement d'eau et les distillateurs, doit être soumis à un programme de maintenance, de qualification et de surveillance. Après intervention, sa réutilisation est approuvée et enregistrée.

108. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et maintenues en vue d'assurer une production fiable d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale. Un programme de contrôle de l'eau (monitoring) doit être associé à l'entretien du système. L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de microorganismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à +70°C ou inférieure à +4°C.

Finition des produits stériles

109. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. L'intégrité d'échantillons doit être vérifiée selon des procédures adaptées.

110. Des échantillons des récipients scellés sous vide doivent être prélevés et être soumis à des essais pour montrer la permanence du vide après un délai approprié et prédéterminé.

111. Les produits à usage parentéral doivent, après leur remplissage, être examinés individuellement. Lorsque cet examen est fait visuellement, il doit être effectué dans des conditions convenables et déterminées de lumière et de fond. Les opérateurs effectuant ce contrôle doivent subir des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et avoir droit à de fréquentes pauses. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes d'inspection, le procédé doit être validé et la performance de l'équipement doit être contrôlée régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

ANNEXE 2 :
FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES BIOLOGIQUES

FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES BIOLOGIQUES

Champ d'application

Les lignes directrices contenues dans cette annexe s'ajoutent aux règles établies pour les « Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques ». Les procédures réglementaires relatives au contrôle des produits biologiques découlent pour une large part des sources des produits et des méthodes de fabrication. Les procédures de fabrication visées par ces lignes directrices comprennent :

- les cultures de microorganismes et de cellules eucaryotes ;
- l'extraction de substances à partir de tissus biologiques humains, animaux ou végétaux (allergènes) ;
- les techniques d'acide désoxyribonucléique recombinant (ADNr) ;
- les techniques d'obtention des hybridomes ;
- la propagation de microorganismes chez l'embryon ou l'animal.

Les produits biologiques fabriqués selon ces méthodes comprennent : les allergènes, les antigènes, les vaccins, les hormones, les cytokines, les enzymes, le sang humain et les dérivés du plasma, les immun sérums, les immunoglobulines (dont les anticorps monoclonaux) les produits de fermentation (dont les produits dérivés de l' ADNr) et les produits de diagnostic in vitro.

Principes

1. La fabrication des produits biologiques doit être réalisée conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Par conséquent les points décrits dans la présente annexe doivent être considérés comme des exigences supplémentaires aux exigences générales posées par les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques et sont spécifiquement associées à la fabrication et au contrôle des produits biologiques. Lors de l'établissement de cette annexe le projet de « Directives d'assurance de la qualité des produits biologiques destinées aux autorités nationales » a été pris en compte dans sa version finale telle qu'elle figure dans l'annexe n°2 du quarante-deuxième rapport du comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la standardisation des produits biologiques.

2. Les méthodes selon lesquelles les produits biologiques sont fabriqués, contrôlés et administrés rendent nécessaires certaines précautions. Contrairement aux préparations pharmaceutiques classiques qui sont fabriquées selon des techniques chimiques et physiques assurant une bonne reproductibilité, la production des produits pharmaceutiques biologiques fait intervenir des matériaux et des processus biologiques tels que les cultures de cellules ou l'extraction de matières d'organismes vivants. Ces processus incluent, par nature, une variabilité telle que l'étendue et la nature des sous-produits obtenus sont variables.

3. C'est pour cette raison que toutes les étapes de la fabrication des produits biologiques doivent se faire en respectant strictement les BPF en commençant dès l'étape d'obtention des principes actifs.

4. Le contrôle des produits biologiques fait presque toujours intervenir des techniques d'analyse biologiques qui ont une plus grande variabilité que les tests physico-chimiques. Les contrôles effectués en cours de fabrication ont donc une grande importance lors de la fabrication des produits biologiques car certains défauts peuvent ne pas être retrouvés lors de l'analyse du produit fini.

5. Le présent guide de bonnes pratiques ne donne pas d'exigences spécifiques pour les différentes classes de produits biologiques, et il convient de prendre en compte les autres directives de l'OMS et en particulier celle des exigences relatives aux substances biologiques qui comprennent les exigences des vaccins.

Personnel

6. L'établissement de fabrication et le personnel doivent être placés sous l'autorité d'une personne ayant reçu une formation aux techniques utilisées dans la fabrication des substances biologiques et possédant les connaissances scientifiques adaptées aux processus d'obtention des produits. Le personnel doit comprendre des spécialistes adéquatement formés aux produits fabriqués dans l'établissement.

7. Le personnel appelé à travailler dans des zones d'atmosphère contrôlée aseptiques doit être choisi de manière à garantir qu'il respectera les règles de bonnes pratiques et qu'il n'est pas atteint de maladie et que son état de santé n'est pas susceptible de compromettre en quoi que ce soit la qualité microbiologique du produit. Un haut niveau de propreté et d'hygiène personnelle est essentiel. Le personnel doit être invité à signaler tout état de santé (par exemple diarrhée, toux, rhume, infection cutanée ou du cuir chevelu, lésion, fièvre d'origine inconnue) qui pourrait causer l'émission dans l'environnement de travail de microorganismes de type anormal ou en quantité anormales. Des examens médicaux appropriés doivent être réalisés lors de l'embauche et à intervalles réguliers ensuite. Toute modification de l'état de santé d'une personne qui pourrait affecter la qualité du produit doit entraîner l'exclusion de cette personne des zones de production.

8. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée au moment des opérations de production doit être réduit au minimum. Les inspections et les contrôles doivent, dans la mesure du possible, s'effectuer de l'extérieur de ces zones.

9. Au cours d'une journée de travail, le personnel ne doit pas se rendre de zones où il peut avoir été exposé à des organismes ou animaux vivants à des zones où d'autres produits ou organismes sont manipulés sauf à respecter des mesures de décontamination clairement définies incluant le changement de vêtements et de chaussures. Les personnes non concernées par les productions ne doivent pas entrer dans les zones de fabrication sauf en cas de nécessité réelle et, dans ce cas, doivent être équipées de vêtements protecteurs stériles.

10. Le personnel employé dans les opérations de fabrication doit être différent du personnel s'occupant des animaux.

11. Les noms et les qualifications des personnes responsables de l'approbation des dossiers de lots doivent être enregistrées auprès des autorités nationales de contrôles.

12. Pour assurer l'obtention de produits de haute qualité, le personnel doit être formé aux bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire dans les domaines de la bactériologie, de la virologie, de la biochimie, de la chimie, de la médecine, de l'immunologie et de la médecine vétérinaire.

13. Les enregistrements des formations et des évaluations périodiques de l'efficacité pratique de ces formations doivent être conservés.

14. Toutes les personnes participant à la production, à l'entretien, aux essais et aux soins des animaux (et les inspecteurs) doivent, le cas échéant, être vaccinées de façon appropriée et se prêter régulièrement à un examen de santé incluant la recherche de tuberculose. Au-delà du problème évident que pose l'exposition du personnel aux agents infectieux, aux toxines ou allergènes très actifs, il est nécessaire d'éviter tout risque de contamination d'un lot de production par ces agents infectieux.

15. Lors des productions de vaccins BCG l'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel faisant l'objet de bilans de santé réguliers. Dans le cas de la fabrication de produits dérivés du sang ou du plasma humains, la vaccination du personnel contre l'agent de l'hépatite B est recommandée.

Locaux et matériel

16. D'une manière générale, les bâtiments doivent être implantés, conçus, construits, adaptés et maintenus dans le but de correspondre aux opérations qui y sont effectuées. Les laboratoires, les locaux de production et tous les autres locaux et les bâtiments (y compris les animaleries) utilisés pour la production des produits biologiques doivent être conçus et construits avec des matériaux de la plus haute qualité de manière à pouvoir maintenir la propreté et notamment l'absence de poussière, d'insectes et de vermines.

17. Les surfaces intérieures (murs, sols et plafonds) doivent être lisses et exemptes de fissures ou de joints ouverts ; elles ne doivent pas libérer de particules et elles doivent permettre un nettoyage aisé et, si nécessaire, la désinfection. Les évacuations doivent être évitées dans la mesure du possible et, sauf nécessité impérieuse, être exclus des zones aseptiques. Lorsqu'ils existent, ils doivent être équipés de systèmes anti-retour (avec air-break) aisément nettoyables. Les siphons doivent être équipés d'un dispositif chauffant ou d'un autre moyen de désinfection. Toutes les évacuations au sol doivent être ouvertes et facilement nettoyables et être connectées aux siphons en dehors de la zone de manière à éviter l'entrée de contaminants microbiens.

18. Les éviers doivent être exclus des zones de fabrication aseptique. Tout évier installé dans les autres zones doit être fabriqué dans un matériau approprié tel que l'acier inoxydable et être alimenté avec de l'eau au moins de qualité potable. Des précautions adaptées doivent être prises pour éviter la contamination des réseaux d'évacuation par des effluents dangereux. La dissémination aéroportée des microorganismes pathogènes et des virus employés lors des productions et la possibilité de contamination par d'autres types de virus ou de substances durant les productions, incluant celle d'origine humaine, doit être évitée.

19. L'éclairage, le chauffage, la ventilation et, si nécessaire, le conditionnement de l'air doivent être conçus pour maintenir une température et une humidité relative satisfaisantes,

pour minimiser les contaminations et en prenant en compte les aspects de confort du personnel qui travaille avec des vêtements protecteurs. Les bâtiments doivent être correctement entretenus. L'état des bâtiments doit être régulièrement vérifié et les réparations doivent être effectuées quand et où cela est nécessaire. Une attention particulière doit être apportée à la protection des produits lors de l'entretien ou de la réparation des bâtiments. Les locaux doivent être d'une taille adaptée aux opérations à effectuer et doivent permettre d'avoir à la fois des opérations performantes et une surveillance et une communication efficiente.

20. A tout moment tous les bâtiments et tous les locaux doivent être propres et sains. Si des locaux destinés à la fabrication des substances biologiques sont employés à d'autres fins, ils doivent être entièrement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés avant de recommencer la fabrication de substances biologiques. Les zones utilisées pour le traitement des animaux, des tissus et des microorganismes qui ne nécessitent pas d'être incluses dans le processus de fabrication, et les zones d'analyse des animaux ou des microorganismes, doivent être séparées des locaux utilisés pour la fabrication des produits biologiques stériles et avoir un personnel et un système de ventilation complètement distincts.

21. Lorsque des produits sont fabriqués par « campagne », le plan et la conception des locaux et des équipements doivent permettre leur décontamination efficace et, si nécessaire, leur fumigation puis leur nettoyage et leur désinfection après chaque campagne de production.

22. Les lots de semence et les banques de cellules utilisés pour la production de produits biologiques doivent être stockés séparément des autres matières premières. L'accès à ce stockage doit être limité au personnel autorisé.

23. Les organismes vivants doivent être manipulés dans des équipements garantissant que les cultures sont maintenues pures et qu'elles ne sont pas contaminées pendant la fabrication.

24. Les produits tels que les vaccins tués, y compris ceux obtenus par des techniques d'ADNr, les toxines et les extraits bactériens peuvent, après inactivation, être placés dans des récipients et utilisés dans les mêmes locaux que d'autres produits biologiques stériles, à condition que des mesures appropriées de décontamination, et si nécessaire, de stérilisation et de nettoyage, soient prises après le remplissage.

25. Les organismes sporulants doivent être manipulés dans des locaux dédiés à ces groupes de produits au moins jusqu'à l'étape d'inactivation. Pour le *Bacillus anthracis*, le *Clostridium botulinum* et le *Clostridium tetani*, des locaux strictement dédiés à chaque organisme doivent être utilisés. A un moment donné, il ne peut y avoir qu'un seul produit présent dans des locaux ou un ensemble de locaux lors des productions par « campagne ».

26. Des locaux et des équipements dédiés doivent être utilisés pour les fabrications de produits pharmaceutiques dérivés du sang ou du plasma humain.

27. A tous les stades de leur fabrication les contenants de substances biologiques doivent être identifiés par des étiquettes de sécurité. Les contaminations croisées doivent être empêchées par l'adoption de tout ou partie des mesures suivantes :

- en fabricant et remplissant les produits dans des zones séparées et confinées ;

- en évitant la fabrication simultanée de deux produits à moins qu'ils ne soient complètement séparés ;
- en utilisant des sas, des systèmes d'extraction d'air, des changes de vêtements et en décontaminant les équipements
- en se protégeant des risques de contamination causée par la recirculation d'air non traité ou la réintroduction accidentelle d'air extrait ;
- en utilisant des systèmes clos pour la fabrication ;
- en prenant des mesures pour empêcher la formation d'aérosols (particulièrement lors des mélanges et centrifugations) ;
- en bannissant tout échantillon envoyé à des fins d'analyse diagnostique des zones de fabrication des substances biologiques;
- en utilisant des récipients stérilisés ou ayant une grande propreté microbiologique.

28. Des zones en surpression doivent être utilisées pour fabriquer les produits stériles, mais il peut être possible d'accepter que les zones spécifiques aux germes pathogènes soient en sous-pression. D'une manière générale, tout organisme considéré comme pathogène doit être manipulé dans des zones en dépression selon les exigences de confinement du produit concerné.

29. Les centrales de traitement d'air doivent être dédiées à une zone de production définie. L'air de repris dans des zones où se trouvent des germes pathogènes ne doit pas être remis en circulation et, dans le cas du groupe à risque mentionné ci-dessus, doit être extrait à travers des filtres anti-microbiens dont la performance est régulièrement vérifiée.

30. Des systèmes de décontamination spécifiques doivent être envisagés pour traiter les effluents lorsque des matières premières infectieuses ou potentiellement infectieuses sont utilisées en fabrication.

31. Les canalisations, les vannes et les filtres évents doivent être conçus de manière à faciliter leur nettoyage et leur stérilisation. Les vannes des cuves de fermentation doivent être entièrement stérilisables à la vapeur. Les filtres évents doivent être hydrophobes et être validés pour l'usage qui en est fait.

32. De petites quantités de matières destinées à être pesées ou mesurées au cours du procédé de fabrication (par exemple des tampons) peuvent être conservées dans la zone de production à condition qu'elles ne soient pas retournées en stock. Les poudres employées pour la préparation des tampons, des milieux de culture, etc. doivent être pesées et mises en solution dans une zone confinée en dehors des zones de purification et des zones aseptiques, de manière à minimiser la contamination particulière des produits.

Animaleries et soins des animaux

33. Des animaux sont utilisés pour la fabrication d'un certain nombre de produits pharmaceutiques biologiques. Les animaux doivent être acclimatés dans des bâtiments séparés dotés de systèmes de ventilation en confinement. La conception des bâtiments et les matériaux de construction utilisés doivent permettre de les maintenir propres et sains avec une absence d'insectes et de vermines. Les animaleries doivent comprendre des unités d'isolement pour la quarantaine des animaux reçus et des installations pour le stockage

sanitaire des aliments. Des spécificités existent aussi pour les salles d'inoculation qui doivent être séparées des salles *postmortem*. Il doit exister des locaux pour la désinfection des cages, si possible par la vapeur, et un incinérateur pour l'élimination des déchets et des cadavres.

34. L'état de santé des animaux utilisés comme source de matière première, comme ceux utilisés pour le contrôle de la qualité et les tests de toxicité doit être surveillé et enregistré. Le personnel employé dans les animaleries doit avoir à disposition des vêtements, des vestiaires et des douches spécifiques. Lorsque des singes sont utilisés pour la fabrication ou le contrôle de la qualité des produits biologiques des dispositions spéciales sont requises telles que mentionnées dans les documents préparés par le Comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (exigences relatives au vaccin poliomyélique oral) notamment pour les animaleries, les soins aux animaux et la quarantaine.

Production

35. Des procédures opératoires standards doivent être établies et mises à jour pour toutes les opérations de fabrication.

36. Les spécifications des matières premières doivent préciser leur source, leur origine et les méthodes de production et de contrôle utilisées, en particulier les contrôles microbiologiques pour s'assurer de la conformité de leur utilisation. La libération d'un produit fini dépend de l'obtention de résultats satisfaisants lors du test des matières premières.

37. L'introduction des milieux de culture et des ensemencements dans les fermenteurs doit se faire dans des conditions bien maîtrisées pour éviter les contaminations. Des précautions doivent être établies pour vérifier la bonne connexion des fermenteurs lors de l'ensemencement.

38. Les milieux de cultures doivent être, si possible, stérilisés in-situ. La stérilisation en ligne lors de l'addition en routine de gaz, de milieu, d'acides, de bases, d'agents anti-mousse, etc. dans le fermenteur doit être utilisée quand cela est possible.

39. Un soin particulier doit être apporté à la validation des méthodes de stérilisation.

40. Des mesures doivent être prises pour éviter, après une étape d'inactivation, le risque de contamination croisée des produits traités par des produits non traités.

41. Une large variété d'équipements peut être utilisée pour la chromatographie ; d'une manière générale ces équipements doivent être dédiés à la purification d'un seul produit et doivent être stérilisés ou désinfectés entre chaque lot. Des problèmes de décontamination et de purification peuvent apparaître à force d'utilisations répétées d'un même équipement pour une même étape de production ou pour plusieurs étapes différentes. La durée de vie des colonnes doit être définie en fonction de la méthode de stérilisation utilisée. Il faut exercer une surveillance particulière des charges en endotoxines et microorganismes.

Etiquetage

42. Tous les produits doivent être clairement identifiés au moyen d'étiquettes. Les étiquettes doivent rester en permanence attachées aux contenants, quelles que soient les conditions

de stockage et une partie de chaque contenant doit rester libre pour permettre l'observation du contenu. Si le contenant final ne permet pas l'étiquetage (par exemple un tube capillaire), il doit être placé dans un emballage lui-même étiqueté.

43. Les informations mentionnées sur l'étiquetage des récipients et sur celui de l'emballage doivent être approuvées par l'autorité nationale de contrôle.

44. L'étiquette du récipient doit mentionner :

- le nom du produit pharmaceutique ;
- la liste des principes actifs et leur quantité, avec mention du contenu net par exemple en nombre d'unités, en poids ou en volume ;
- le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- la date de péremption ;
- les conditions de stockage recommandées et les éventuelles précautions de manipulation ;
- les instructions d'emploi et les précautions et avertissements qui s'imposent ;
- le type et la quantité de toute substance utilisée lors de la préparation du produit biologique susceptible de provoquer des réactions adverses chez certains utilisateurs ;
- le nom et l'adresse du fabricant ou de la société et/ou de la personne responsable de la mise sur le marché du produit.

45. L'étiquetage de l'emballage doit, en plus de l'information portée sur l'étiquette du récipient, mentionner au moins la nature et la quantité des agents conservateurs ou de tout additif introduit dans le produit.

46. La notice dans l'emballage doit mentionner les instructions d'emploi du produit et également toutes les contre-indications et les réactions adverses potentielles.

Dossiers de fabrication de lots et dossiers de distribution

47. Les dossiers de fabrication relatifs aux productions de routine doivent comprendre un historique complet de la fabrication de chaque lot d'un produit biologique, relatant la manière dont il a été fabriqué, contrôlé, réparti dans le récipient final et distribué, ceci en conformité avec les procédures d'autorisation.

48. Un enregistrement individuel de la fabrication de chaque lot de produit biologique doit être préparé et comprendre les données suivantes :

- le nom et le dosage du produit ;
- la date de fabrication ;
- le numéro d'identification du lot ;
- la formule complète du lot incluant une mention d'identification de l'ensemencement et/ou des matières premières ;
- le numéro de lot de chaque composant utilisé lors de la formulation ;
- les rendements obtenus aux différentes étapes de la fabrication du lot ;
- un relevé de la réalisation de chaque étape suivie, des précautions prises et des observations particulières sur ce lot, signé d'une personne autorisée ;
- un enregistrement de tous les contrôles en cours et des résultats correspondants ;

- un spécimen de l'étiquetage ;
- l'identification des articles de conditionnement, des récipients et des systèmes de bouchage utilisés;
- la signature, date, de l'expert responsable de l'approbation des opérations de fabrication ;
- un rapport d'analyse, date et signé par l'expert responsable, montrant que le lot est conforme aux spécifications décrites dans les procédures opératoires standards déposées auprès des autorités nationales de contrôle ;
- un enregistrement de la décision de libération ou de refus du lot par le laboratoire du contrôle de la qualité et, lorsque le lot est refusé, la mention de son devenir ou de sa destruction.

49. Les enregistrements doivent correspondre au format approuvé par les autorités nationales de contrôle. Ils doivent être conservés au moins deux ans après la date de péremption du lot de produit biologique et être disponible au moment de toute inspection des autorités nationales de contrôle.

50. Les enregistrements doivent permettre de retracer toutes les étapes de la fabrication et du contrôle d'un lot donné et doivent comprendre les enregistrements (en particulier des stérilisations) fournis par les équipements utilisés en production. Les dossiers de distribution doivent être conservés de manière à permettre, le cas échéant, un rappel rapide de tout lot particulier.

Assurance de la qualité et contrôle de la qualité

51. Le département d'assurance de la qualité et/ou le département de contrôle de la qualité doit exercer les principales tâches suivantes :

- préparer les instructions détaillées pour la conduite de chaque test et chaque analyse ;
- assurer une identification appropriée et une séparation des échantillons pour éviter toute erreur et toute contamination croisée ;
- s'assurer que la surveillance l'environnement et la validation des équipements sont réalisées de manière appropriée de façon à permettre une bonne évaluation des conditions de fabrication ;
- accepter ou refuser les matières premières et, le cas échéant, les produits intermédiaires ;
- accepter ou refuser les articles de conditionnement et d'étiquetage et les récipients finals dans lesquels les produits sont répartis ;
- libérer ou refuser chaque lot de la préparation finale;
- évaluer le bien-fondé des conditions dans lesquelles les matières premières, les produits intermédiaires et les préparations biologiques finales sont conservés ;
- évaluer la qualité et la stabilité des produits finis et, le cas échéant, celles des matières premières et des produits intermédiaires ;
- définir les durées de péremption en fonction des conditions de conservation ;
- établir et, lorsque nécessaire, revoir les procédures de contrôle et les spécifications ;
et
- être responsable de l'examen des préparations faisant l'objet d'un retour de manière à déterminer si ces préparations doivent être acceptées, retraitées ou détruites ; des enregistrements de la distribution de ces produits doivent être conservés.

52. Le laboratoire de contrôle de la qualité du site doit être séparé des zones de production, et de manière idéale, être installé dans un bâtiment séparé. Le laboratoire de contrôle doit être conçu et équipé, et être d'une taille suffisante pour être une entité confinée, et disposer d'espaces pour le stockage des documents, des échantillons, pour la réalisation des analyses et pour la préparation des enregistrements.

53. Les contrôles en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour obtenir une uniformité de la qualité des produits biologiques. Les analyses qui ont une importance cruciale pour le contrôle de la qualité mais qui ne peuvent pas être effectuées sur le produit fini doivent être réalisées à un stade approprié de la fabrication.

54. La réalisation de toutes les analyses qualitatives et quantitatives mentionnées dans les spécifications des matières premières peuvent être remplacées par un système basé sur l'acceptation du certificat d'analyse émis par le fabricant de la matière première à condition que :

- l'historique des fabrications montre leur fiabilité ;
- le fabricant est régulièrement audité ; et
- au moins un test d'identification est effectué par le fabricant du produit fini.

55. Des échantillons des produits intermédiaires et des produits finis doivent être conservés en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées de manière à permettre la répétition ou la confirmation du contrôle du lot. Cependant les échantillons de certaines matières premières, par exemple les composants des milieux de culture, peuvent ne pas être conservés.

56. Certaines opérations nécessitent une surveillance continue des données au cours du procédé de production, par exemple le relevé et l'enregistrement des paramètres physiques durant une fermentation.

57. Une attention particulière doit être accordée aux exigences de contrôle de la qualité lorsqu'un système de culture continue est utilisé pour l'obtention de produits biologiques.

ANNEXE 3 :
FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES À BASE
DE PLANTES

FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES À BASE DE PLANTES

Principes

1. Compte tenu de la nature souvent complexe et variable, du nombre et de la faible teneur en principes actifs définis de beaucoup de produits pharmaceutiques à base de plantes, l'identification, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance toute particulière.
2. Toute substance à base de plantes approvisionnée par le fabricant de produits pharmaceutiques à base de plante doit être de qualité appropriée et être accompagnée de données attestant de cette qualité. Des informations détaillées concernant leur origine et le mode de culture des plantes sont nécessaires pour s'assurer de la constance de ces substances à base de plantes.
3. La sélection des semences, les conditions de culture et de récolte représentent des aspects importants de la qualité des plantes, de nature à influencer la qualité du produit fini. Les recommandations relatives à un système d'assurance de la qualité pour la culture des plantes sont identiques, dans leurs principes, à celles qui s'appliquent aux produits pharmaceutiques d'origine chimique ou biologique.

Locaux

Zones de stockage

4. La zone de stockage doit disposer d'équipements de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de microorganismes produits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les fermentations et le développement de moisissures.
5. Les plantes à l'état brut (non traitées) doivent être stockées dans des zones séparées. Des zones fermées différentes doivent être utilisées pour les substances à base de plantes en quarantaine et les substances acceptées.
6. Les zones de stockage doivent être correctement ventilées et les récipients doivent être disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement en évitant toutefois les risques de contamination croisée.
7. Il convient d'accorder une attention particulière à la propreté et au bon entretien des zones de stockage particulièrement lorsque de la poussière de plantes est produite lors de manipulations (cas des sacs en toile par exemple).
8. Le stockage des plantes, extraits, teintures et autres produits peut réclamer des conditions particulières d'humidité, de température et de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et vérifiées.

Zones de production

9. Des dispositions particulières telles que l'extraction d'air, l'utilisation de locaux spécifiques etc., doivent être prises pour faciliter le nettoyage et éviter les contaminations croisées lorsque de la poussière est émise durant le prélèvement, la pesée, le mélange et la transformation des plantes à l'état brut.

Matériel

10. Le matériel de stockage des produits tels que les silos doit être construit de manière à éviter de représenter une source de contamination pour les substances contenues. Les contenants réutilisables doivent être nettoyés entre deux utilisations successives et le remplissage continu des silos doit être interrompu pour procéder à un nettoyage complet à une fréquence appropriée.

11. Le matériel, les matériaux de filtration, etc. utilisés dans les procédés de fabrication doivent être compatibles avec les solvants d'extraction employés pour éviter tout relargage ou toute adsorption de substances qui pourraient affecter la qualité des produits pharmaceutiques.

Documentation : spécifications pour les matières premières

12. Les fabricants de produits pharmaceutiques à base de plantes doivent s'assurer qu'ils utilisent uniquement des substances à base de plantes obtenues selon les bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, selon le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

13. Une documentation complète relative aux audits des fournisseurs de substances à base de plantes effectués par les fabricants ou pour leur compte doit être établie et être disponible. La traçabilité de l'obtention des principes actifs est un attribut de qualité essentiel. Le fabricant doit documenter le fait que ses fournisseurs appliquent les bonnes pratiques de culture et de récolte.

14. Les spécifications des matières premières et des préparations à base de plantes doivent comporter :

- le nom scientifique (genre, espèce, sous-espèce ou variété, auteur de la classification, exemple Linné) ;
- les autres informations pertinentes telles que le nom cultivé et le chemotype si nécessaire ;
- les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine et, le cas échéant, sur la culture, l'époque de la récolte, les méthodes de cueillette, les pesticides ou la radioactivité éventuels, etc.) ;
- l'indication de l'utilisation de la plante entière ou d'une partie seulement ;
- la description du système de séchage lorsque la plante achetée est sèche ;
- la description de la plante et ses caractéristiques macroscopiques et microscopiques ;
- les essais d'identification appropriés portant, le cas échéant, sur des composants actifs connus ou des marqueurs.

- les essais nécessaires pour la détection des falsifications lorsqu'elles sont possibles. Un spécimen authentique de référence doit être disponible en vue des essais d'identification ;
- la teneur en eau des substances à base de plantes ;
- la méthode de dosage, le cas échéant, des constituants d'activité thérapeutique connue ou de marqueurs ;
- les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par les pesticides et les limites admises établies en conformité avec les méthodes d'une Pharmacopée et, en leur absence, des méthodes validées sauf exception justifiée ;
- les essais visant à déterminer les contaminations fongique et microbienne, y compris les aflatoxines, les autres mycotoxines, les infestations parasitaires et les limites admises le cas échéant ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques ainsi que les contaminants et les produits de falsification éventuels ;
- le cas échéant les essais de recherche de substances étrangères ;
- tout autre test complémentaire conforme à une monographie générale ou spécifique d'une Pharmacopée.

Réception

15. Des instructions doivent exister en particulier pour garantir que chaque récipient est examiné en vue de détecter toute détérioration, toute falsification ou présence de matières étrangères telles que du sable, des pierres, des particules de métal ou de verre, des fragments d'animaux ou des excréments, ou tout indice d'altération ou de pourriture.

16. Tout traitement appliqué sur des matières premières et des préparations à base de plantes et destiné à réduire la contamination fongique ou microbienne doit être documenté. Les spécifications comportant des données sur le traitement, les essais et les limites de résidus doivent être disponibles.

Echantillonnage

17. Comme la plante à l'état brut est constituée d'un mélange de plantes individuelles présentant par nature une certaine hétérogénéité, l'échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant les connaissances nécessaires. Chaque lot doit être identifié par les documents qui s'y rapportent.

18. Un échantillon de référence (spécimen) de la plante ou de la partie de plante est nécessaire, en particulier lorsque la plante n'est pas décrite dans une Pharmacopée. Des échantillons de référence des matières à base de plantes sont nécessaires lorsqu'il s'agit de poudres.

Opérations de production

19. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part, décrire les différentes opérations que subit la plante à l'état brut, comme par exemple le nettoyage, le séchage, le concassage et le criblage et indiquer d'autre part le temps et les températures de la phase de séchage et les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments ou des particules.

20. Les instructions relatives au traitement doivent également contenir une description du tamisage de sécurité ou d'autres méthodes servant à éliminer les substances étrangères et des autres procédés de nettoyage / de tri des plantes avant le stockage des produits ou avant leur emploi en fabrication.

21. Pour la production de préparations à base de plantes, les instructions doivent comporter des indications relatives au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description détaillée de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées.

Contrôle de la qualité

22. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent posséder une connaissance théorique et pratique dans le domaine des plantes et des produits pharmaceutiques à base de plantes pour pouvoir procéder aux essais d'identification, reconnaître les cas d'altération, relever la présence de développements fongiques, repérer les infestations, déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.

23. L'identité et la qualité des produits pharmaceutiques à base de plantes et des produits finis doivent être contrôlées en conformité avec les spécifications des produits pharmaceutiques à base de plantes et, le cas échéant, en conformité avec les monographies spécifiques d'une Pharmacopée.



© UEMOA, Ouagadougou, 2010
ISBN.....

Tous droits réservés pour tous pays.

Ce document est une publication de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine et tout droit de production, de traduction et d'adaptation y afférent sont réservés pour tous pays. Il bénéficie de la protection prévue par le Protocole n°2 de la Convention universelle sur la protection du droit d'auteur.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle est interdite sans l'autorisation de la Commission de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine et constitue une contrefaçon réprimées par les lois pénales en vigueur.

Seules sont autorisée les copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé ainsi que les analyses ou courte citation justifiées par le caractère critique, pédagogique ou d'information, à l'exclusion de toute utilisation à des fins commerciales, notamment la vente.

N.B. : Les appellations employées ainsi que les présentations des données qui y figurent n'impliquent de la part de la Commission aucune prise de position quant au statut juridique des Etats