

Annexe 4 Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : Principes généraux¹

Note d'introduction

Généralités

Glossaire

Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels

1. Assurance de la qualité
2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)
3. Hygiène et propreté
4. Qualification et validation
5. Réclamations
6. Rappel des produits
7. Fabrication et analyse en sous-traitance

Généralités

Le donneur d'ordre

Le sous-traitant

Le contrat

8. Auto-inspection et audits de qualité
 - Points sur lesquels doit porter l'auto-inspection
 - Équipe d'auto-inspection
 - Fréquence des auto-inspections
 - Rapport d'auto-inspection
 - Suivi
 - Audit de qualité
 - Audits et approbation des fournisseurs

9. Personnel
 - Généralités
 - Les postes-clés

10. Formation

11. Hygiène du personnel

12. Locaux
 - Généralités

¹ Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques: Principes Généraux. Dans : Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-septième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 908).

- Zones annexes
- Zones de stockage
- Zones de pesée
- Zones de production
- Zones de contrôle de la qualité
- 13. Matériel
- 14. Produits
 - Généralités
 - Matières premières
 - Articles de conditionnement
 - Produits intermédiaires et vrac
 - Produits finis
 - Produits refusés, récupérés retraités et repris
 - Produits rappelés
 - Produits retournés
 - Réactifs et milieux de culture
 - Étalons de référence
 - Déchets
 - Divers
- 15. Documentation
 - Généralités
 - Documents nécessaires
- 16. Bonnes pratiques de production
 - Généralités
 - Prévention de la contamination croisée et de la contamination bactérienne en cours de production
 - Opérations de fabrication
 - Opérations de conditionnement
- 17. Bonnes pratiques de contrôle de la qualité
 - Contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, vrac et finis
 - Dispositions relatives aux essais
 - Examen des dossiers de production
 - Études de stabilité

Références

Note d'introduction

Le premier projet de texte de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été rédigé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé (résolution WHA20.34). Il a ensuite été soumis à la Vingt et Unième Assemblée mondiale de la Santé sous le titre « Production et contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques : projet de règles de bonne pratique de fabrication » et il a été accepté.

Le texte révisé a été examiné par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Ce texte (légèrement modifié) a été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale.

En 1969, lorsque l'Assemblée mondiale de la Santé a recommandé par sa résolution WHA22.50 l'adoption de la première version du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, elle a accepté que le texte des BPF fasse partie intégrante de ce système. Les versions révisées du système de certification et du texte des BPF ont été adoptées en 1975 par la résolution WHA28.65. Depuis lors, la portée du système de certification a été élargie pour englober la certification :

- des médicaments vétérinaires administrés aux animaux dont la chair ou les produits sont utilisés pour l'alimentation humaine ;
- des matières premières utilisées dans la formulation des préparations pharmaceutiques, lorsqu'elles sont soumises à des contrôles aux termes de la loi de l'État Membre exportateur et de l'État Membre importateur ;
- des informations relatives à la sécurité et à l'efficacité (résolution WHA41.18, 1988).

En 1992, le projet de BPF révisées a été présenté sous la forme d'un document en trois parties, dont seules les deux premières sont reproduites ci-après (1).

La première partie, « Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels », expose les principes généraux de l'assurance de la qualité et décrit les principaux éléments ou sous-systèmes des BPF, qui relèvent à la fois de la direction générale de l'entreprise et des directions des services de production et de contrôle de la qualité : hygiène, validation, auto-inspection, personnel, locaux, matières premières, produits finis et documentation.

La deuxième partie, « Bonnes pratiques de production et de contrôle de la qualité », indique les mesures qui doivent être prises par le personnel du service de production d'une part, et du service de contrôle de la qualité d'autre part, pour assurer la mise en œuvre des principes généraux d'assurance de la qualité.

Ces deux parties ont ensuite été complétées par des directives supplémentaires qui font partie intégrante de ces bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Tous ces textes sont disponibles sur la page Web de l'Organisation mondiale de la Santé à l'adresse suivante <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover.html/>.

Le domaine des BPF a beaucoup évolué depuis lors et on a assisté, tant au niveau national qu'au niveau international, à la publication de documents importants, dont certains sont des révisions de textes antérieurs (2, 3, 4, 5). D'où la nécessité de revoir les grands principes et d'incorporer le concept de validation.

Généralités

Un produit pharmaceutique homologué (ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché) ne peut être fabriqué que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication, dont les activités sont inspectées régulièrement par l'autorité nationale compétente. Ce guide des BPF servira de référence pour juger de la conformité aux BPF, qui est l'un des éléments du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des installations de production. Il peut aussi constituer un outil de formation pour les inspecteurs des médicaments ainsi que pour le personnel de production et de contrôle de la qualité de l'industrie pharmaceutique.

Le guide s'applique à toutes les opérations de production à grande échelle de médicaments sous leur forme finale, y compris la production à grande échelle dans les hôpitaux et la préparation des médicaments nécessaires aux essais cliniques.

Les bonnes pratiques exposées ci-après doivent être considérées comme des directives générales et peuvent être adaptées pour répondre à des besoins particuliers. Si d'autres méthodes d'assurance de la qualité sont utilisées, elles devront être validées de façon à démontrer leur équivalence à celles qui sont indiquées ici. Les questions relatives à la sécurité du personnel employé à la fabrication ou à la protection de l'environnement n'entrent pas dans le cadre de ce guide car elles relèvent de la législation nationale. Un nouveau concept d'analyse de risque concernant les risques liés à la production et à la sécurité du personnel est aussi maintenant recommandé¹. Le fabricant doit assurer la sécurité des travailleurs et prendre les mesures nécessaires pour prévenir la pollution de l'environnement extérieur. Les dénominations communes internationales proposées par l'OMS pour les substances pharmaceutiques doivent être utilisées lorsqu'elles existent, en même temps que les autres désignations.

Glossaire

Les définitions données ci-après s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

Article de conditionnement

Tout élément, y compris les articles imprimés, utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport ou l'expédition. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

Assurance de la qualité

Voir chapitre 1.

Autorisation de mise sur le marché (certificat d'homologation)

Document officiel émis par l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique, qui précise la composition et la formulation détaillée du médicament, les spécifications de la pharmacopée ou les autres spécifications reconnues auxquelles doivent satisfaire le produit fini et ses constituants, ainsi que les détails relatifs au conditionnement, à l'étiquetage et à la durée de conservation du produit.

¹ Application des principes de l'Analyse des Dangers - Points Critiques pour leur maîtrise (HACCP) aux produits pharmaceutiques. Dans : Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-septième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, annexe 7 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 908)

Bilan comparatif

Comparaison entre les quantités théoriques et les quantités de produits réellement obtenues ou utilisées.

Conditionnement

Ensemble des opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac avant de devenir un produit fini. Normalement, le remplissage aseptique d'un produit stérile ou d'un produit destiné à être finalement stérilisé n'est pas considéré comme faisant partie du conditionnement.

Contamination

Introduction involontaire d'impuretés chimiques ou microbiologiques ou de matières étrangères dans ou sur une matière première ou un produit intermédiaire au cours de la production, de l'échantillonnage, 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 au cours de la production.

Contrôle de la qualité

Voir chapitre 17.

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.

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.

Étalonnage

Ensemble des opérations qui établissent, dans des conditions spécifiées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure (dispositif de pesée en particulier), d'enregistrement, de commande ou de régulation, 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 d'un ou plusieurs produits pharmaceutiques produite par 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

Entité juridique qui effectue des opérations de production et/ou de conditionnement, reconditionnement, étiquetage et réétiquetage de produits pharmaceutiques.

Fabrication

Ensemble d'opérations concernant l'achat des matières et des produits, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, 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.

Qualification

Action permettant d'apporter la preuve que les locaux, les systèmes et le matériel fonctionnent correctement et donnent réellement les résultats attendus. Dans une acception élargie, le mot « validation » recouvre parfois la notion de qualification.

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, de sorte qu'elle peut être considérée comme homogène. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final homogène. Si l'opération terminale est une stérilisation, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. Dans le cas d'une production continue, le lot doit correspondre à une fraction donnée de la production, caractérisée par son homogénéité attendue. La taille du lot peut être définie comme étant soit une quantité fixe soit la quantité produite dans un intervalle de temps donné.

Matière première

Toute substance de qualité définie utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Procédure (Mode opératoire normalisé)

Procédure écrite et approuvée indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit ou une matière donné(e), mais qui peuvent être de nature plus générale (par exemple : utilisation, entretien et nettoyage du matériel ; validation ; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement ; échantillonnage et contrôle). 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 et/ou de lettres qui identifie de façon univoque un lot sur les étiquettes, les dossiers de lot, les certificats d'analyse, etc.

Opération critique

Opération d'un procédé de fabrication pouvant être à l'origine de variations dans la qualité d'un produit pharmaceutique.

Personne autorisée

Personne reconnue par l'autorité de réglementation nationale connue ayant la responsabilité de veiller à ce que chaque lot de produit fini ait été fabriqué, testé et approuvé aux fins de sa libération conformément aux lois et règlements en vigueur dans le pays.

Principe actif

Substance ou mélange de substances destiné à entrer dans la fabrication d'un médicament et qui, en tant que tel, devient l'élément actif à l'origine de l'effet thérapeutique. De telles substances sont destinées à délivrer une activité pharmacologique ayant tout autre effet direct sur le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une pathologie ou sur la structure et le fonctionnement de l'organisme.

Production

Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières, en passant par leur transformation, leur conditionnement et leur reconditionnement, leur étiquetage et leur réétiquetage, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Produit fini

Forme galénique finale qui a subi toutes les étapes de la fabrication, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage.

Produit intermédiaire

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

Produit pharmaceutique

Toute matière ou tout produit destiné à l'usage humain ou vétérinaire qui est présenté sous sa forme galénique définitive ou sous forme de matière première en vue de la fabrication d'une forme galénique et qui est soumis aux dispositions de la législation pharmaceutique du pays exportateur et/ou du pays importateur.

Produit vrac

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

Quarantaine

Statut des matières premières, articles de conditionnement, produits intermédiaires, produits vrac ou produits finis isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision relative à leur libération, leur rejet ou leur reprise.

Récupération

Introduction dans un autre lot, à un stade défini de la fabrication ; de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent (ou de solvants redistillés et de produits similaires) de qualité requise. Cette opération comprend l'élimination des impuretés pour obtenir une substance pure ou la récupération des matières déjà utilisées à d'autres fins.

Reprise

Le fait de faire subir d'autres opérations à un produit en cours de fabrication, à un produit vrac intermédiaire (produit biologique final en vrac) ou à un produit vrac d'un seul lot ne répondant pas

aux spécifications requises. La reprise est un événement fortuit et n'est donc pas préapprouvée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Retraitement

Le fait de soumettre à nouveau, à un stade déterminé de la fabrication, au stade du produit vrac intermédiaire (produit biologique final en vrac) ou du produit vrac tout ou partie d'un seul lot de produit de qualité non conforme à une étape précédente du processus de fabrication validé. Les procédures de retraitement sont considérées comme occasionnellement nécessaires pour les biomédicaments et sont en ce cas validées et préapprouvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Sas

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

Préparation injectable de grand volume

Préparation stérile destinée à la voie parentérale, conditionnée en récipients de 100 ml ou plus de la forme galénique finale.

Spécification

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

Validation

Opération destinée à démontrer, conformément aux principes des BPF, qu'une procédure, un procédé, un équipement, une matière, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats attendus (voir aussi Qualification).

Zone autonome

Locaux permettant d'assurer une séparation complète et totale entre tous les aspects d'une opération, y compris les déplacements du personnel et du matériel, avec des procédures et des mesures de contrôle et de surveillance bien établies. Une telle zone suppose l'existence de barrières physiques et de systèmes de traitement de l'air séparés mais n'implique pas nécessairement celle de deux bâtiments distincts.

Zone d'atmosphère contrôlée

Zone dont le niveau de maîtrise de la contamination particulaire et microbienne de l'environnement est défini, et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, l'émission et la persistance de substances contaminantes dans cette zone.

Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels¹

De façon générale, dans l'industrie pharmaceutique, la gestion de la qualité est habituellement définie comme étant la fonction de gestion qui détermine et met en œuvre la « politique de qualité », c'est-à-dire l'intention générale et l'orientation de l'entreprise en matière de qualité, telle qu'elle est officiellement exprimée et autorisée par la direction générale.

Les éléments fondamentaux de la gestion de la qualité sont les suivants :

- une infrastructure appropriée ou « système qualité » qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources ;
- les mesures systématiques nécessaires pour garantir avec un degré de confiance suffisant qu'un produit (ou un service) répondra à certaines exigences de qualité. L'ensemble de ces mesures est appelé « assurance de la qualité ».

Au sein d'une organisation, l'assurance de la qualité constitue un instrument de gestion. Dans les situations de sous-traitance, l'assurance de la qualité sert aussi à établir la confiance dans le fournisseur.

Les concepts d'assurance de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de contrôle de la qualité représentent divers aspects de la gestion de la qualité qui sont liés les uns aux autres. Ils sont décrits ici pour souligner leur importance fondamentale dans la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutiques.

1. Assurance de la qualité

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

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

- a) ces produits sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF et d'autres codes connexes, comme les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)² et les bonnes pratiques cliniques (BPC) ;
- b) les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées par écrit et les BPF adoptées ;
- c) les responsabilités de la direction sont clairement définies dans les descriptions de poste ;

¹ Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques, première partie. Dans : *Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, trente-deuxième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 1 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).

² Ce code régit le contrôle des produits chimiques en vue d'obtenir des données sur leurs propriétés et d'assurer leur innocuité pour la santé humaine et l'environnement. Il diffère de celui qui est présenté sous le titre : « Règles de bonnes pratiques dans les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments » dans le treizième rapport du Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 748, 1987, annexe 1).

- d) des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- e) tous les contrôles nécessaires des matières premières, produits intermédiaires et produits vrac ont bien été réalisés, de même que 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 les personnes autorisées (voir aussi sections 9.11 et 9.12) n'aient 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 durée de validité ;
- i) il existe une procédure d'auto-inspection et/ou d'audit de la qualité qui permet d'évaluer régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ;
- j) les écarts sont signalés, font l'objet d'investigations et sont enregistrés ;
- k) il existe un système pour approuver les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité des produits ;
- l) la qualité des produits pharmaceutiques doit régulièrement faire l'objet d'évaluations visant à vérifier l'uniformité du procédé et à assurer sa constante amélioration.

1.3 Le fabricant doit assumer la responsabilité de la qualité des produits pharmaceutiques afin de garantir que ceux-ci conviennent à l'usage auquel 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 les BPF et le contrôle de la qualité. Ce système doit faire l'objet d'une documentation détaillée et son efficacité d'un suivi. Chacun de ses postes doit être doté d'un personnel compétent en effectif suffisant et disposer des locaux, du matériel et des installations nécessaires.

2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

2.1 Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des 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 par exemple 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 qu'il est capable de produire en permanence des médicaments répondant à leurs spécifications ;
- b) la qualification et la validation sont assurées ;

- 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 et des services adéquats ;
 - iv) des matières, récipients et étiquettes appropriés ;
 - v) des procédures et instructions approuvées ;
 - vi) des moyens de stockage et de transport appropriés ;
 - vii) le personnel, les laboratoires et le matériel nécessaires pour procéder aux contrôles en cours de fabrication ;
- 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 enregistreurs) pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions ont bien été suivies et que le produit est qualitativement et quantitativement conforme aux attentes ; tout écart significatif est enregistré de façon détaillée et fait l'objet d'investigations ;
- 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 de leur qualité ;
- 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 la réapparition de ces défauts.

3. Hygiène et propreté

3.1 Des normes rigoureuses d'hygiène et de propreté doivent être respectées tout au long du processus de fabrication des produits pharmaceutiques. Ces normes s'appliquent au personnel, aux locaux, au matériel et aux appareils, aux matières et aux récipients, aux produits de nettoyage et de désinfection et à tout ce qui pourrait être source de contamination du produit. Un programme complet et intégré de nettoyage et d'hygiène doit être appliqué pour éliminer les sources potentielles de contamination. Pour l'hygiène du personnel, voir section 11, et pour la propreté, section 12 (Locaux).

4. Qualification et validation

4.1 Conformément aux BPF, chaque entreprise pharmaceutique doit définir les activités de qualification et de validation nécessaires pour prouver que les aspects critiques de la mise en œuvre des procédés qui lui sont propres sont maîtrisés.

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

- 4.3 La qualification et la validation doivent établir et documenter la preuve que:
- a) les locaux, les services essentiels, le matériel et les procédés ont été conçus conformément aux exigences pour l'application des BPF (qualification de conception ou QC) ;
 - b) les locaux, les utilités et le matériel ont été construits et installés conformément à leurs spécifications de la conception (qualification d'installation ou QI) ;
 - c) les locaux, les utilités et le matériel sont exploités conformément à leurs spécifications (qualification opérationnelle ou QO) ;
 - d) un procédé spécifique fournit régulièrement un produit répondant aux spécifications et aux critères de qualité prédéterminés (validation du procédé ; on parle aussi de qualification des performances ou QP).

4.4 Tout aspect de l'exploitation, y compris les modifications significatives apportées aux locaux, aux installations, au matériel ou aux procédés, susceptible, directement ou indirectement, d'influer sur la qualité du produit doit être qualifié et validé.

4.5 La qualification et la validation ne doivent pas être considérées comme des activités ponctuelles. Un programme continu doit suivre leur première mise en œuvre et doit s'appuyer sur les revues annuelles correspondantes.

4.6 L'engagement à maintenir un état de validation permanente doit être énoncé dans la documentation de l'entreprise, par exemple dans le manuel de qualité ou le plan directeur de validation.

4.7 La responsabilité de la gestion des validations doit être clairement attribuée.

4.8 Les études de validation sont un élément essentiel des BPF et doivent être menées conformément à des protocoles prédéfinis et approuvés.

4.9 Un rapport écrit résumant les résultats obtenus et les conclusions dégagées doit être rédigé et archivé.

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

4.11 Une attention particulière doit être portée à la validation des méthodes d'analyse, des systèmes automatisés et des procédures de nettoyage.

5. Réclamations

5.1 *Principe.* Toute réclamation ou autre information concernant un produit supposé défectueux doit être examinée soigneusement, selon des procédures écrites et des mesures correctives doivent être prises.

5.2 Une personne responsable doit être désignée 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'est pas confiée à la personne autorisée, celle-ci doit être tenue au courant de toute réclamation, enquête ou rappel.

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

5.4 Il faudra déterminer avec une attention particulière si une réclamation peut résulter d'une contrefaçon.

5.5 Toute réclamation concernant un produit défectueux doit être enregistrée avec tous les détails originaux communiqués, puis faire l'objet d'une enquête approfondie. Le responsable du contrôle de qualité doit normalement participer à l'examen de l'enquête.

5.6 Si l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou si celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de reconstrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les autres lots qui pourraient contenir des produits retraités, provenant du lot défectueux, doivent être examinés.

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

5.8 Toute 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.

5.9 Les dossiers de réclamation doivent être régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention et qui pourraient justifier le rappel de produits commercialisés.

5.10 Les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un fabricant envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans la fabrication, de la dégradation d'un médicament, de sa contrefaçon ou de tout autre problème sérieux de qualité.

6. Rappel des produits

6.1 *Principe.* Un système de rappel des produits doit exister, de façon à pouvoir retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

6.2 La personne autorisée doit être responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Elle doit pouvoir disposer d'un personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié.

6.3 Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement revues et mises à jour. Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement jusqu'au niveau requis de la chaîne de distribution.

6.4 Les procédures écrites doivent comporter une instruction précisant que les produits rappelés doivent être entreposés séparément et en lieu sûr dans l'attente d'une décision sur leur sort.

6.5 Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels un produit donné a été distribué doivent être rapidement informées s'il est envisagé de rappeler ce produit en raison d'anomalies confirmées ou suspectées.

6.6 Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition de la personne autorisée et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (y compris pour les produits exportés, les personnes ayant reçu des échantillons pour essais cliniques et des échantillons médicaux), de façon à permettre un rappel efficace.

6.7 Le déroulement du rappel doit être suivi et enregistré. Les dossiers doivent indiquer le sort du produit. Un rapport final doit être établi, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

6.8 L'efficacité des mesures prévues en cas de rappel doit être régulièrement évaluée.

7. Fabrication et analyse en sous-traitance

7.1 *Principe.* Les conditions de fabrication et d'analyse en sous-traitance doivent être correctement définies, convenus et contrôlés afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un produit, un travail ou une analyse de qualité insatisfaisante.

Généralités

7.2 Tous les accords conclus 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.

7.3 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les installations du sous-traitant.

7.4 Dans le cas où la sous-traitance concerne l'analyse, la décision finale concernant la libération du produit doit être prise par la personne autorisée.

Le donneur d'ordre

7.5 Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail ou les analyses demandés, d'approuver les activités prévues dans le contrat et de s'assurer, par contrat, que les principes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.

7.6 Le donneur d'ordre doit communiquer au sous-traitant toutes 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 au produit, aux analyses ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel, ses matières ou d'autres produits.

7.7 Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits transformés et les matières qui lui sont livrées par le sous-traitant sont conformes à leurs spécifications ou que la libération de ces matières ou produits a été approuvée par la personne autorisée.

Le sous-traitant

7.8 Le sous-traitant doit posséder des locaux et un matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes 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.

7.9 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 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.

7.10 Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait affecter la qualité du produit fabriqué et/ou analysé pour le donneur d'ordre.

Le contrat

7.11 Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant clairement les responsabilités de chaque partie.

7.12 Le contrat doit clairement préciser la façon dont la personne autorisée libérant chaque lot de produit destiné à la vente ou délivrant le certificat d'analyse exerce sa pleine responsabilité et s'assure que chaque lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

7.13 Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et dans le domaine des BPF.

7.14 Tous les accords concernant la fabrication et l'analyse doivent être établis en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

7.15 Le contrat doit préciser clairement qui est responsable de l'achat des matières, 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 des échantillons et de l'analyse. Dans le cas où l'analyse est sous-traitée, le contrat doit préciser si le sous-traitant doit ou non prélever les échantillons dans les locaux du fabricant.

7.16 Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou être tenus 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.

7.17 Le contrat doit décrire la façon dont les matières premières, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis doivent être traités s'ils sont refusés. Il doit aussi indiquer la procédure à suivre lorsque l'analyse effectuée sous contrat montre que le produit contrôlé doit être refusé.

8. Auto-inspection et audits de qualité

8.1 *Principe.* 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 façon à pouvoir découvrir toute faiblesse éventuelle dans la mise en œuvre des BPF et à recommander les mesures correctives nécessaires. Des auto-inspections doivent être pratiquées de façon régulière mais peuvent aussi être décidées dans des circonstances particulières, par exemple en cas de rappel, lorsque des produits sont refusés de façon répétée ou lors de l'annonce d'une inspection par les autorités sanitaires. L'équipe chargée de l'auto-inspection doit être composée des personnes capables d'évaluer objectivement la mise en œuvre des BPF. Toutes les mesures correctives recommandées doivent être appliquées. La procédure d'auto-inspection doit être écrite et faire l'objet d'un programme de suivi effectif.

Points sur lesquels doit porter l'auto-inspection

8.2 Des instructions écrites concernant l'auto-inspection doivent être établies de façon à constituer un ensemble homogène d'exigences minimales. Ces instructions peuvent inclure des questionnaires couvrant au moins les aspects ci-après des BPF :

- a) personnel ;
- b) locaux, y compris les installations destinées au personnel ;
- c) entretien des bâtiments et du matériel ;
- d) stockage des matières premières et des produits finis ;
- e) matériel ;

- f) production et contrôle 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 ou systèmes de mesure ;
- l) procédures de rappel ;
- m) traitement des réclamations ;
- n) gestion des étiquettes ;
- o) résultats des auto-inspections précédentes et des mesures correctives éventuellement appliquées.

Équipe d'auto-inspection

8.3 La direction doit désigner une équipe d'auto-inspection constituée d'experts dans leurs domaines respectifs et connaissant bien les BPF. Les membres de cette équipe peuvent être choisis à l'intérieur ou à l'extérieur de l'entreprise.

Fréquence des auto-inspections

8.4 La fréquence des auto-inspections peut varier selon les besoins de l'entreprise, mais il est préférable qu'elle soit au moins annuelle. Cette fréquence doit être précisée dans la procédure.

Rapport d'auto-inspection

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

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

Suivi

8.6 Un programme de suivi approprié doit être mis en place. La direction de l'entreprise doit évaluer non seulement le rapport d'auto-inspection, mais aussi, le cas échéant, les mesures correctives.

Audit de qualité

8.7 Il peut être utile de compléter les auto-inspections par un audit de qualité. L'audit de qualité consiste à examiner et à évaluer tout ou partie du système qualité dans le but précis de l'améliorer. Il est généralement effectué par des spécialistes extérieurs ou indépendants ou par une équipe désignée à cet effet par la direction. Il peut également s'étendre aux fournisseurs et aux sous-traitants (voir section 7 « Fabrication et analyse en sous-traitance »).

Audits et approbation des fournisseurs

8.8 Il incombe au responsable du contrôle de la qualité, en accord avec les autres services concernés, d'approuver une liste de fournisseurs capables d'assurer un approvisionnement fiable en matières premières et articles de conditionnement conformes aux spécifications établies.

8.9 Les fournisseurs doivent être soumis à une évaluation avant d'être inscrits sur la liste des fournisseurs approuvés ou mentionnés dans les spécifications. Cette évaluation doit prendre en compte l'historique de la relation fournisseur et la nature des produits et articles concernés. Si un audit est jugé nécessaire, il devra déterminer la capacité du fournisseur à respecter les dispositions des BPF.

9. Personnel

9.1 *Principe.* La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication et du contrôle des produits pharmaceutiques ou de leurs principes actifs reposent sur le personnel. Pour ces raisons, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en effectif suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement définies, comprises par les intéressés et mises par écrit.

Généralités

9.2 Le fabricant doit disposer de personnel en effectif suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit pas être si importante qu'elle comporte un risque pour la qualité.

9.3 Tous les membres du personnel qui occupent des postes de responsabilité doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacunes ou de double emploi inexplicables dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF. Le fabricant doit établir un organigramme.

9.4 Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes des BPF qui les concernent ; il convient de leur donner une formation initiale et continue, et notamment des instructions relatives à l'hygiène en rapport avec leurs besoins. Tous doivent avoir à cœur d'atteindre et de maintenir un niveau de qualité élevé dans l'entreprise.

9.5 Des dispositions doivent être prises pour empêcher les personnes non autorisées de pénétrer dans les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité. Ces zones ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

Les postes-clés

9.6 Les postes-clés comprennent les postes de responsable de la production, de responsable du contrôle de la qualité et de personne autorisée. Ces postes doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les responsables de la production et 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 fonctions ; toutefois, la responsabilité ne peut être déléguée.

9.7 Les personnes responsables de la supervision de la fabrication et du contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques doivent être titulaires des diplômes scientifiques et posséder l'expérience pratique exigés par la législation nationale. Ils doivent avoir suivi un enseignement comportant les matières ci-après, réparties de façon appropriée :

- a) chimie (analytique ou organique) ou biochimie ;
- b) génie chimique ;
- c) microbiologie ;

- d) sciences et technologie pharmaceutiques ;
- e) pharmacologie et toxicologie ;
- f) physiologie ;
- g) autres disciplines connexes.

Ils doivent aussi posséder une expérience pratique suffisante dans la fabrication et l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Afin d'acquérir une telle expérience, ils peuvent avoir à effectuer une période préparatoire au cours de laquelle ils exerceront leurs fonctions sous la direction d'un cadre confirmé. Leur formation scientifique et leur expérience pratique doivent leur permettre d'exercer un jugement professionnel indépendant fondé sur l'application des principes scientifiques et la compréhension des problèmes pratiques rencontrés dans la fabrication et le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.

9.8 Les responsables de la production et du contrôle de la qualité se partagent ou exercent conjointement certaines responsabilités en rapport avec la qualité. Ces responsabilités peuvent varier selon la législation nationale et concernent notamment :

- a) l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications qui y sont apportées ;
- b) la surveillance et le contrôle de l'environnement de fabrication ;
- c) l'hygiène de l'établissement ;
- d) la validation des procédés et l'étalonnage des appareils d'analyse ;
- e) la formation, y compris l'enseignement des principes de l'assurance de la qualité et de sa mise en œuvre ;
- f) l'agrément et le contrôle des fournisseurs de matières ;
- g) l'agrément et le contrôle des sous-traitants ;
- h) le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières et des produits ;
- i) l'exécution et l'évaluation des contrôles en cours de fabrication ;
- j) l'archivage des documents ;
- k) le suivi de la conformité aux BPF ;
- l) les examens, enquêtes et prélèvements d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer sur la qualité des produits.

9.9 Le responsable de la production assume généralement les responsabilités suivantes :

- a) s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés conformément aux instructions appropriées, en vue d'obtenir la qualité requise ;
- b) approuver les instructions concernant les opérations de production, y compris les contrôles en cours de fabrication, et s'assurer de leur stricte application ;
- c) vérifier que les dossiers de lots ont été évalués et signés par une personne désignée à cet effet ;
- d) contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- e) vérifier que les procédés de fabrication ont été validés, que le matériel de contrôle a été étalonné, que les résultats ont été enregistrés et que les relevés sont disponibles ;
- f) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de production est assurée et adaptée aux besoins.

- 9.10 Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les responsabilités suivantes :
- a) accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis, en fonction de leur conformité avec les spécifications ;
 - b) évaluer les dossiers de lots ;
 - c) vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
 - d) approuver les instructions d'échantillonnage, les spécifications, les méthodes d'analyse et autres procédures de contrôle de la qualité ;
 - e) approuver et surveiller les analyses effectuées en sous-traitance ;
 - f) contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
 - g) s'assurer que les validations appropriées, y compris celles des procédures analytiques ainsi que l'étalonnage des appareils de contrôle ont été effectuées ;
 - h) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de contrôle de la qualité est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres fonctions relevant du contrôle de la qualité sont résumées dans les sections 17.3 et 17.4.

9.11 La personne autorisée est responsable de la conformité aux exigences techniques ou réglementaires liées à la qualité des produits finis et est responsable d'approuver leur libération en vue de la vente.

9.12 La personne autorisée est également associée à d'autres activités, et notamment :

- a) la mise en œuvre (et au besoin la mise en place) du système de qualité ;
- b) la participation à la mise au point du manuel qualité de l'entreprise ;
- c) la supervision des audits internes ou des auto-inspections périodiques ;
- d) la surveillance du service de contrôle de la qualité ;
- e) la participation aux audits externes (audit des vendeurs) ;
- f) la participation aux programmes de validation.

9.13 L'approbation de la libération d'un lot de produit fini peut être déléguée à une personne désignée, dotée des compétences et de l'expérience voulues, qui libérera le produit conformément à une procédure approuvée. Cette opération est normalement effectuée dans le cadre de l'assurance de la qualité, par le moyen de la revue des dossiers de lots.

9.14 La personne responsable de l'approbation d'un lot en vue de sa libération doit toujours veiller à ce que les exigences suivantes soient remplies :

- a) les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorisation de fabrication du produit ont été respectées pour le lot considéré ;
- b) les principes et les recommandations des BPF, tels qu'énoncés dans les guides publiés par l'OMS, ont été suivis ;
- c) les principaux procédés de fabrication et de test ont été validés ;
- d) toutes les vérifications et analyses nécessaires ont été effectuées et il a été tenu compte des conditions de production et des registres de fabrication ;
- e) toute modification ou tout écart durant la fabrication ou le contrôle de la qualité ont été signalés conformément à un système de notification bien défini avant la libération d'un

produit. Ces modifications peuvent nécessiter une notification à l'autorité compétente et l'approbation de celle-ci ;

- f) tous les prélèvements, examens, analyses et contrôles supplémentaires ont été effectués ou entrepris, selon le cas, pour couvrir les modifications ou les écarts ;
- g) toute la documentation nécessaire sur la production et le contrôle de la qualité a été constituée et approuvée par des responsables formés dans ces disciplines ;
- h) des audits, des auto-inspections et des vérifications ponctuelles appropriés sont effectués par des personnes expérimentées et formées ;
- i) l'approbation a été donnée par le responsable du contrôle de la qualité ;
- j) tous les facteurs pertinents ont été pris en considération, notamment ceux qui ne sont pas spécifiquement associés aux lots de production faisant directement l'objet de l'examen (par exemple subdivision de lots issus des mêmes facteurs de production, facteurs associés à des phases de production en continue).

10. Formation

10.1 Le fabricant doit assurer la formation, conformément à un programme écrit, de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnels technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que tous autres personnels si besoin est.

10.2 Outre une 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 également être assurée, et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Il doit exister des programmes de formation approuvés. Des dossiers de formation doivent être conservés.

10.3 Il convient de donner une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un danger particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulées des substances très actives, toxiques, infectieuses ou sensibilisantes.

10.4 Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures qui en améliorent la compréhension et l'application doivent être discutés en détail au cours des séances de formation.

10.5 En principe, 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'avérait indispensable, ces personnes devraient recevoir au préalable l'information suffisante (en particulier au sujet de l'hygiène personnelle) ainsi que les vêtements protecteurs prévus. Ces personnes doivent alors être surveillées attentivement.

10.6 Les consultants et le personnel contractuel doivent être qualifiés pour les services qu'ils apportent. Cette qualification doit être attestée dans les enregistrements de formation.

11. Hygiène du personnel

11.1 Tout membre du personnel doit subir des visites médicales lors de l'embauche puis à intervalles appropriés. Le personnel chargé des inspections visuelles doit aussi subir périodiquement des examens de la vue.

11.2 Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation portant sur les pratiques d'hygiène personnelle. Une hygiène personnelle rigoureuse doit être observée par tous ceux qui

participent à la fabrication. Le personnel doit notamment recevoir pour consigne de se laver les mains avant de pénétrer dans les zones de production. Les instructions à cet effet doivent être affichées et observées.

11.3 Aucune personne présentant des signes apparents de maladie ou des lésions ouvertes susceptibles de compromettre la qualité des produits ne devrait être autorisée à manipuler des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires ou des produits finis jusqu'à ce qu'il soit jugé que son état ne présente plus de risques.

11.4 Tous les employés devraient être invités à signaler à leur supérieur immédiat toutes les situations (concernant l'installation, le matériel ou le personnel) qui pourraient avoir à leur avis un effet préjudiciable sur les produits.

11.5 Le contact direct entre les mains des opérateurs et les matières premières, les articles de conditionnement primaire et les produits intermédiaires ou vrac doit être évité.

11.6 Afin d'éviter la contamination des produits, le personnel doit porter des vêtements couvrants propres, 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 correctement lavés et, au besoin, désinfectés ou stérilisés.

11.7 Il doit être interdit de fumer, de manger, de boire, de mâcher ainsi que de conserver des plantes, de la nourriture, des boissons, du tabac et des médicaments personnels dans les zones de production et de stockage et dans les laboratoires, de même que dans toute autre zone où ces pratiques pourraient compromettre la qualité des produits.

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

12. Locaux

12.1 *Principe.* Les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations à effectuer.

Généralités

12.2 Le plan et la conception des locaux doivent tendre à réduire le plus possible les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, les dépôts de poussières ou de saletés et, de façon générale, tout effet préjudiciable pour la qualité des produits.

12.3 Dans les locaux où les activités sont émettrices de poussières (échantillonnage, pesée, mélange, opérations de traitement, conditionnement de poudre, par exemple), il convient de prendre des mesures pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

12.4 Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger les procédés de fabrication, présente un risque minimal de contamination pour les matières et les produits.

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

12.6 Les locaux doivent être soigneusement entretenus et il convient de s'assurer que les réparations et les opérations d'entretien ne font courir aucun risque à la qualité des produits.

12.7 Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. Les opérations de nettoyage doivent être consignées dans un dossier.

12.8 L'alimentation électrique, l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être conçus de façon à ne pas avoir d'effets préjudiciables, direct ou indirect, soit sur les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, soit sur le bon fonctionnement du matériel.

12.9 Les locaux doivent être conçus et équipés en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes, d'oiseaux et d'autres animaux. Une procédure doit être en place pour lutter contre les rongeurs et les autres nuisibles.

12.10 Les locaux doivent être conçus pour permettre une circulation logique des matériels et du personnel.

Zones annexes

12.11 Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des zones de fabrication et de contrôle.

12.12 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.

12.13 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.

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

Zones de stockage

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

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

12.17 Les zones de réception et d'expédition doivent être séparées et assurer la protection des matières et des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des récipients à leur arrivée avant leur stockage.

12.18 Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit être repérée par un marquage clair et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

12.19 Une zone séparée doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

12.20 Les matières hautement actives et radioactives, les stupéfiants, les autres médicaments dangereux et substances présentant un risque particulier d'abus, d'incendie ou d'explosion doivent être conservés en lieu sûr.

12.21 Les articles de conditionnement imprimés sont considérés comme des éléments critiques de la conformité des produits pharmaceutiques à leur étiquetage, et une attention particulière doit être apportée à leur échantillonnage et à leur stockage dans un endroit sécurisé.

12.22 Il doit normalement exister une zone séparée pour le prélèvement des échantillons de matières premières (si ce prélèvement est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou toute contamination croisée.)

Zones de pesée

12.23 La pesée des matières premières et l'estimation des rendements par pesée doivent être réalisés dans une zone de pesée distincte conçue à cet effet, comportant par exemple un système de dépoussiérage. Ces zones peuvent faire partie de la zone de stockage ou de la zone de production.

Zones de production

12.24 Afin de réduire les risques médicaux sérieux liés à des contaminations croisées, des locaux dédiés et indépendants doivent être disponibles pour la production de certains médicaments, comme les agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou les préparations biologiques (par exemple celles obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments hautement actifs, comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, ou de certains produits non pharmaceutiques ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes installations. Dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes installations peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires soient réalisées (notamment la validation du nettoyage). La fabrication de substances techniques dangereuses, comme les pesticides et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.

12.25 Les locaux doivent, de préférence, être aménagés de manière à permettre à la fabrication de s'effectuer dans un ordre logique correspondant à la séquence des opérations de fabrication et selon les niveaux de propreté requis.

12.26 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, les matières et les produits afin de réduire les risques de confusion entre les différents produits pharmaceutiques ou leurs constituants, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans la mise en œuvre de toute étape de fabrication ou de contrôle.

12.27 Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec 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.

12.28 Les canalisations, les dispositifs d'éclairage, les bouches d'aération 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, ces éléments devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

12.29 Les canalisations d'évacuation doivent être de taille appropriée et être équipées de dispositifs anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible,

mais, lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

12.30 Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (comprenant une filtration suffisante pour prévenir la contamination et les contaminations croisées, ainsi qu'un contrôle de la température et, le cas échéant, de l'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 production et en dehors de celles-ci pour s'assurer de la conformité à leurs spécifications.

12.31 Les locaux de conditionnement des produits pharmaceutiques doivent être spécialement conçus à cette fin et être aménagés de façon à éliminer les risques de confusion ou de contamination croisée.

12.32 Les zones de production doivent être bien éclairées, en particulier lorsque des contrôles visuels sont effectués sur ligne.

Zones de contrôle de la qualité

12.33 Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Les zones où sont appliquées des méthodes d'analyse biologiques, microbiologiques ou radiochimiques et isotopiques doivent être séparées les unes des autres.

12.34 Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être conçus en fonction de l'utilisation pour laquelle ils sont prévus. Ils doivent être suffisamment spacieux pour éviter les confusions et les contaminations croisées. Ils doivent disposer d'un espace de stockage suffisant pour les échantillons, les substances de référence (au besoin dans des enceintes réfrigérées), les solvants, les réactifs ainsi que pour l'archivage des dossiers.

12.35 Lors de la conception des laboratoires, il convient de prêter attention au choix des matériaux de construction, qui doivent être adaptés aux activités prévues, à l'élimination des vapeurs et à la ventilation. Des prises d'air distinctes doivent être prévues pour les laboratoires et les zones de production. Des installations de traitement de l'air distinctes et d'autres dispositions particulières doivent être prévues pour les laboratoires qui manipulent des produits biologiques, microbiologiques et radioactifs.

12.36 Un local distinct peut s'avérer nécessaire pour protéger certains appareils des interférences électriques, des vibrations, de l'humidité excessive ou d'autres facteurs externes, ou lorsqu'il est nécessaire d'isoler les appareils.

13. Matériel

13.1 Le matériel doit être situé, conçu, construit, adapté et entretenu en fonction des opérations à effectuer. Il doit également être disposé et conçu de façon à réduire au minimum les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, l'accumulation de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

13.2 Le matériel doit être installé de façon à réduire le plus possible les risques d'erreur ou de contamination.

13.3 Les conduites fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du flux.

13.4 Toutes les conduites de fluide et les dispositifs annexes doivent être clairement étiquetés ; il est particulièrement important de prévoir des raccords ou des détrompeurs non interchangeables pour les gaz et les liquides dangereux.

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

13.6 Le matériel de production doit être entièrement nettoyé à intervalles programmés.

13.7 Le matériel et les appareils du laboratoire de contrôle doivent être adaptés aux méthodes d'analyse employées.

13.8 Le matériel de lavage, de nettoyage et de séchage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

13.9 Le matériel de production ne doit présenter aucun risque 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 des produits.

13.10 Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle de la qualité. Si ce retrait n'est pas possible, il doit être clairement étiqueté comme défectueux pour éviter toute utilisation.

13.11 Des équipements clos doivent être employés à chaque fois que cela est possible. En cas d'utilisation d'équipements ouverts ou d'ouverture de ces équipements, des précautions doivent être prises pour réduire la contamination.

13.12 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés selon des procédures de nettoyage validées entre les opérations de fabrication des différents produits pharmaceutiques concernés afin de prévenir les contaminations croisées.

13.13 Les plans techniques des équipements et des utilités critiques doivent être conservés et tenus à jour.

14. Produits

14.1 *Principe.* Le principal objectif d'une usine pharmaceutique est de fabriquer des produits finis destinés aux patients à partir d'un ensemble de matières (matières premières et articles de conditionnement).

14.2 Ces matières comprennent les matières premières, les articles de conditionnement, les gaz, les solvants, les auxiliaires de procédé, les réactifs et les articles d'étiquetage.

Généralités

14.3 Les produits utilisés pour des opérations telles que le nettoyage, la lubrification des équipements ou la lutte contre les nuisibles ne doivent jamais entrer en contact direct avec le produit à fabriquer. Dans la mesure du possible, de tels produits doivent être d'une qualité appropriée pour réduire au minimum les risques pour la santé (qualité alimentaire, par exemple).

14.4 Tous les produits réceptionnés et tous les produits finis doivent être mis en quarantaine dès leur réception ou leur fabrication jusqu'à ce qu'ils soient libérés en vue de leur utilisation ou de leur distribution.

14.5 Tous les produits doivent être stockés dans des conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée afin de permettre la séparation des lots et la rotation des stocks, selon la règle: premier périmé, premier sorti.

14.6 La qualité de l'eau employée dans la fabrication de produits pharmaceutiques doit être adaptée à l'usage prévu.

Matières premières

14.7 L'achat des matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs.

14.8 Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés et, si possible, directement chez le producteur. Il est également souhaitable que les spécifications établies par le fabricant pour les matières premières soient discutées avec les fournisseurs. De même, il est utile que tous les aspects critiques de la production et du contrôle de ces matières premières, y compris leur manutention, leur étiquetage, leur conditionnement, ainsi que les procédures de réclamation et de refus fassent l'objet d'un accord contractuel entre le fabricant et le fournisseur.

14.9 À chaque livraison, l'intégrité des emballages et l'étanchéité des récipients doivent être contrôlées ainsi que la correspondance entre la commande, le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

14.10 Toutes les matières et les produits reçues doivent être vérifiés pour s'assurer que la livraison correspond bien à la commande. Au besoin, les récipients seront nettoyés et, si nécessaire, étiquetés avec les informations requises. Lorsque des étiquettes supplémentaires sont apposées sur les récipients, les informations d'origine ne doivent pas être disparaître.

14.11 Les récipients endommagés et tout incident qui pourrait avoir un effet préjudiciable sur la qualité d'une matière ou d'un produit doivent être enregistrés et signalés au service de contrôle de la qualité ; chaque incident doit faire l'objet d'une enquête.

14.12 Lorsqu'une livraison de matières ou de produits est constituée de différents lots, chacun d'entre eux doit être considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

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

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

En cas d'utilisation de systèmes de stockage informatisés entièrement validés, toutes les informations ci-dessus ne doivent pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

14.14 Des procédures ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients de produit en vrac dans lesquels des échantillons ont été prélevés doivent être identifiés.

14.15 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été acceptées par le service de contrôle de la qualité et dont la date de péremption n'est pas dépassée.

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

14.17 Il convient, par un contrôle indépendant, de vérifier la nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, et de consigner ce contrôle.

14.18 Les matières et les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot de produit final doivent être conservés ensemble et étiquetés comme tels de façon visible.

Articles de conditionnement

14.19 L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent s'effectuer de la même façon que pour les matières premières.

14.20 Une attention particulière doit être accordée aux articles de conditionnement imprimés. Ils doivent être stockés en lieu sûr, de façon à empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes en rouleaux doivent si possible être utilisées. Les étiquettes volantes (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 des personnes désignées à cet effet et conformément à une procédure approuvée.

14.21 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.

14.22 Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou obsolètes doivent être détruits et leur destruction doit être enregistrée.

14.23 Tous les produits et articles de conditionnement devant être utilisés dans les ateliers de conditionnement doivent être contrôlés lors de leur livraison en atelier afin de vérifier leur quantité, leur identité et leur conformité aux instructions de conditionnement.

Produits intermédiaires et vrac

14.24 Les produits intermédiaires et vrac doivent être conservés dans des conditions appropriées.

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

Produits finis

14.26 Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération définitive, après quoi ils constitueront le stock courant dans les conditions établies par le fabricant.

14.27 L'évaluation des produits finis et les documents nécessaires pour la libération d'un produit pour la vente sont décrits à la section 17, « Bonnes pratiques de contrôle de la qualité ».

Produits refusés, récupérés, retraités et repris

14.28 Les matières et 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 en temps voulu. Quelle que soit la mesure prise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et enregistrée.

14.29 La récupération ou la reprise de produits refusés devraient être exceptionnelles. Ces opérations ne sont autorisées que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont respectées et si elles sont effectuées conformément à une procédure définie et approuvée après évaluation des risques encourus. La récupération ou la reprise doivent être enregistrées. Un nouveau numéro de lot doit être attribué à tout produit ayant fait l'objet d'une reprise.

14.30 L'introduction de tout ou partie d'un ou plusieurs lots précédents, conforme à la qualité requise, dans un lot du même produit à un stade défini de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie, après évaluation des risques encourus, et notamment des effets éventuels sur la durée de validité du médicament. Cette opération doit être enregistrée.

14.31 Le service de contrôle de la qualité doit décider s'il y a lieu de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a fait l'objet d'un retraitement ou d'une reprise ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé.

Produits rappelés

14.32 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément en lieu sûr en attente d'une décision sur leur sort. Cette décision doit être prise dès que possible.

Produits retournés

14.33 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 réétiquetage ou une autre action 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 devraient pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité. Toute mesure prise doit être enregistrée de manière appropriée.

Réactifs et milieux de culture

14.34 Tous les réactifs et milieux de culture doivent être inscrits sur un registre lors de leur réception ou de leur préparation.

14.35 Les réactifs préparés au laboratoire doivent l'être selon des procédures écrites et être convenablement étiquetés. L'étiquette doit indiquer la concentration, le facteur de standardisation, la période de validité, la date prévue de réétalonnage et les conditions de stockage. Elle doit être signée et datée par la personne qui a préparé le réactif.

14.36 Des contrôles positifs et négatifs doivent être pratiqués pour vérifier la qualité des milieux de culture à chaque fois qu'ils sont préparés et utilisés. La taille de l'inoculum utilisé dans les contrôles positifs doit être adaptée au niveau de sensibilité requis.

Étalons de référence

14.37 Les étalons de référence officiels doivent être utilisés de préférence lorsqu'ils existent.

14.38 Les étalons de référence officiels ne doivent être utilisés que dans les conditions prescrites dans la monographie applicable.

14.39 Les étalons de référence préparés par le fabricant doivent être contrôlés, acceptés et conservés de la même façon que les étalons officiels. Ils doivent être conservés en lieu sûr sous la responsabilité d'une personne désignée à cet effet.

14.40 Des étalons secondaires (ou de travail) peuvent être constitués en pratiquant des analyses et des contrôles appropriés et à intervalles réguliers, pour garantir leur standardisation.

14.41 Les étalons de référence doivent être correctement étiquetés, avec au moins l'indication des données suivantes :

- a) nom du produit ;
- b) numéro du lot et numéro de contrôle ;
- c) date de préparation ;
- d) durée de validité ;
- e) titre ;
- f) conditions de stockage.

14.42 Tous les étalons de référence préparés par le fabricant doivent être standardisés, au départ puis à des intervalles réguliers, par rapport à des étalons de référence officiels lorsqu'ils existent.

14.43 Tous les étalons de référence doivent être stockés et utilisés de façon à préserver leur qualité.

Déchets

14.44 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 matériaux inflammables doivent être stockés à part dans des armoires fermées, spécialement conçues et réservées à cet effet, conformément à la législation nationale.

14.45 Des dispositions doivent être prises pour éviter l'accumulation des déchets. Ceux-ci doivent être recueillis dans des récipients appropriés avant d'être évacués vers des points de ramassage situés à l'extérieur des bâtiments. Les déchets seront détruits à intervalles fréquents et réguliers en respectant les règles d'hygiène et de sécurité.

Divers

14.46 Des dispositions doivent être prises pour que les produits rodenticides, insecticides, fumigants et désinfectants ne puissent contaminer le matériel, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires ou les produits finis.

15. Documentation

15.1 *Principe.* Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité ; elle doit par conséquent couvrir tous les aspects des BPF. Les raisons d'être de la documentation sont les suivantes : définir les spécifications et les procédures concernant tous les produits et les méthodes intervenant dans la fabrication et le contrôle ; garantir que tout le personnel participant à la fabrication sait ce qu'il doit faire et quand il doit le faire, faire en sorte que les personnes autorisées aient à leur disposition toutes les informations nécessaires pour décider si un lot de médicaments peut être libéré pour la mise en vente ; s'assurer de l'existence des justificatifs nécessaires et de la traçabilité et fournir des dossiers et un historique de vérification permettant de mener une enquête. Une bonne documentation permet d'assurer la disponibilité des données nécessaires à la validation, à l'examen et à l'analyse statistique. La conception et l'utilisation des

documents peuvent varier d'un fabricant à l'autre. Dans certains cas, tous les documents décrits ci-après ou certains d'entre eux peuvent être regroupés en un document unique, mais en général ils se présentent séparément.

Généralités

15.2 Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être conformes aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.

15.3 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les responsables compétents. Aucun document ne doit être modifié sans autorisation et approbation.

15.4 Les documents ne peuvent être ambigus : 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'a été introduite au moment de la reproduction.

15.5 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 périmés doivent être conservés pendant une période déterminée.

15.6 Lorsque des données doivent être introduites dans un document, elles doivent être portées de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à la saisie de ces données doit être suffisant.

15.7 Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

15.8 Les enregistrements doivent être effectués ou complétés au moment où chaque action est réalisée, de telle manière que toutes les activités significatives en rapport avec la fabrication des produits puissent être retracées. Les relevés doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini.

15.9 Les données (et les dossiers à archiver) peuvent être enregistrées par des systèmes électroniques de traitement des données, par photographie ou par d'autres moyens fiables. Les formules originales et les procédures détaillées 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 autorisées doivent pouvoir introduire ou modifier les données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent faire l'objet d'un historique ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit faire l'objet d'une vérification indépendante. Les dossiers de lots conservés sur support électronique doivent être protégés par des transferts de sauvegarde sur bande magnétique, microfilm, papier ou autre support. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir retrouver les données facilement.

Documents nécessaires

Étiquettes

15.10 Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel ou les locaux doivent être claires, dépourvues d'ambiguïté et au format convenu par l'entreprise. Outre les indications portées sur l'étiquette, il est souvent utile de choisir des couleurs différentes pour indiquer le statut des produits ou du matériel étiqueté (par exemple : quarantaine, accepté, refusé, propre, etc.).

15.11 Tous les produits finis doivent être identifiés par des étiquettes conformes à la législation nationale et portant au moins les indications suivantes :

- a) nom du médicament ;
- b) liste des principes actifs (utiliser la dénomination commune internationale s'il en existe une) avec mention de leur quantité et du contenu net du récipient (par exemple nombre d'unités de prise, poids, volume) ;
- c) numéro de lot attribué par le fabricant ;
- d) date de péremption en clair ;
- e) le cas échéant, conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
- f) mode d'emploi, avertissements et précautions d'emploi s'il y a lieu ;
- g) nom et adresse du fabricant du produit ou de la société ou de la personne responsable de sa mise sur le marché.

15.12 Dans le cas des étalons de référence, l'étiquette et/ou le document d'accompagnement doit indiquer le titre ou la concentration, la date de fabrication, la date de péremption, la date de première ouverture du récipient, les conditions de stockage et le numéro de contrôle, si approprié.

Spécifications et méthodes d'essai

15.13 Les méthodes d'essai décrites dans les documents doivent être validées en fonction des installations et des équipements disponibles avant d'être adoptées pour les contrôles de routine.

15.14 Des spécifications, dûment approuvées et datées, portant notamment sur l'identité, la teneur, la pureté et la qualité, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits finis et, éventuellement, les produits intermédiaires ou 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.

15.15 Chaque spécification doit être approuvée, signée et datée, et tenue à jour par le service de contrôle de la qualité, l'unité d'assurance de la qualité ou par le service en charge de la documentation. Les spécifications des matières premières, des articles de conditionnement et des produits intermédiaires, vrac et finis sont détaillées aux paragraphes 15.18 à 15.21 ci-après.

15.16 Il peut être nécessaire de réviser périodiquement les spécifications pour se conformer aux dernières éditions de la pharmacopée nationale ou à d'autres recueils officiels.

15.17 Le laboratoire de contrôle de la qualité doit avoir à sa disposition les pharmacopées applicables ainsi que les étalons, spectres et autres matériaux de référence.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

15.18 Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent comporter, le cas échéant, une description du produit ou de l'article en cause, et les renseignements suivants :

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

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

- a) les noms du fournisseur et du producteur original du produit ;

- b) un spécimen dans le cas des articles de conditionnement imprimés ;
- c) des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou une référence à des procédures ;
- d) les conditions et précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant nouveau contrôle.

Les articles de conditionnement doivent être conformes aux spécifications et compatibles avec le produit ou le médicament qu'ils contiennent. Ils doivent être examinés afin de vérifier que les spécifications sont respectées et qu'ils portent le marquage d'identifications correct et qu'ils ne présentent pas de défauts.

15.19 Les documents décrivant les méthodes d'essai doivent indiquer la fréquence à laquelle chaque matière première doit être recontrôlée, en fonction des données de stabilité.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

15.20 Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies. Selon le cas, ces spécifications doivent être comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

15.21 Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- a) le nom approuvé du produit et, le cas échéant, le numéro de code interne ;
- b) le nom approuvé du ou des principes actifs (utiliser les dénominations communes internationales quand elles existent) ;
- c) la formule du produit ou la référence correspondante ;
- d) une description de la forme pharmaceutique et des spécificités du conditionnement ;
- e) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- f) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation ;
- g) les conditions de stockage et les précautions éventuelles ;
- h) la durée de validité.

Formule originale de fabrication

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

15.23 La formule originale de fabrication doit comporter :

- a) le nom du produit et le code de référence renvoyant aux spécifications correspondantes ;
- b) la description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) la liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication désignées par leur nom approuvé (utiliser les dénominations communes internationales quand elles existent), accompagné d'un numéro de référence distinctif (mention doit être faite de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication) ;
- d) une évaluation du rendement final attendu avec ses limites d'acceptation, ainsi que, si nécessaire, les rendements intermédiaires pertinents ;

- e) l'indication de l'endroit où doit être effectuée la fabrication et des principaux appareils utilisés ;
- f) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour préparer et faire fonctionner le matériel servant aux opérations critiques, par exemple pour le nettoyage (notamment après un changement de produit), l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation ou l'utilisation ;
- g) des instructions détaillées pour chaque étape de fabrication (par les contrôles effectués sur les matières, les prétraitements, l'ordre d'addition des produits, les temps de mélange, les températures, etc.) ;
- h) les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication, ainsi que les valeurs limites;
- i) le cas échéant, les spécifications concernant le stockage des produits, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- j) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

15.24 Des instructions de conditionnement dûment approuvées doivent exister pour chaque produit, ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Ces instructions comportent normalement les éléments suivants ou y font référence :

- a) le nom du produit ;
- b) description de la forme pharmaceutique, son dosage et, le cas échéant, la voie d'administration ;
- c) présentation, exprimée en nombre d'unités, en poids ou en volume de produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot de taille standard, y compris leurs quantités, formats et types, avec le code ou le numéro de référence renvoyant aux spécifications de chaque article ;
- e) le cas échéant, spécimen ou reproduction des articles de conditionnement imprimés et modèles indiquant où ont été apposés le numéro de lot et la date de péremption ;
- f) les précautions particulières à observer, y compris l'inspection attentive de la zone de conditionnement et du matériel avant et après les opérations de conditionnement (vide de ligne) pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger sur la ligne de conditionnement ;
- g) une description des opérations de conditionnement, y compris toutes les opérations annexes importantes, et du matériel à utiliser ;
- h) le détail des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossiers de fabrication de lots

15.25 Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants des spécifications approuvées en vigueur figurant au dossier. La méthode d'élaboration de ces dossiers doit être de nature à éviter les erreurs de transcription. (Il est recommandé d'utiliser des copies ou des programmes informatiques validés ; la transcription des documents approuvés doit être évitée.)

15.26 Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tous produits ou documents précédemment utilisés et que le matériel est propre et adapté à l'utilisation prévue. Cette vérification doit être consignée.

15.27 Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être enregistrées au fur et à mesure des opérations, avec la date et la signature du responsable des opérations :

- a) le nom du produit ;
- b) le numéro du lot fabriqué ;
- c) les date(s) et heure(s) du début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- d) le nom du responsable de chaque étape de fabrication ;
- e) initiales des opérateurs responsables des différentes étapes importantes de la fabrication et, le cas échéant, de la personne chargée de vérifier ces opérations (par exemple les pesées) ;
- f) le 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 toute matière ou tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- g) toute opération de fabrication ou événement d'importance, avec indication des principaux matériels utilisés ;
- h) les contrôles pratiqués en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués, avec les résultats obtenus ;
- i) les quantités de produit obtenues aux différentes étapes intermédiaires et pertinentes de la fabrication (rendement), accompagnées d'observations ou d'explications en cas d'écart important par rapport au rendement attendu ;
- j) des notes portant sur des problèmes particuliers rencontrés, incluant les déviations par rapport aux instructions de conditionnement, portant la signature de la personne qui a autorisé.

Dossiers de conditionnement de lots

15.28 Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot fabriqué. Ce dossier doit être basé sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement approuvées. La méthode d'élaboration de ces dossiers doit être de nature à éviter les erreurs de transcription (Il est recommandé d'utiliser des copies ou des programmes informatiques validés ; la transcription des documents approuvés doit être évitée.)

15.29 Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tous produits conditionnés précédemment, de documents ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues et que le matériel est propre et prêt à être utilisé. Ces vérifications doivent être enregistrées.

15.30 Les informations suivantes doivent être enregistrées au fur et à mesure de l'avancement des opérations, la date et l'identité du responsable étant clairement indiquées par une signature ou par un mot de passe électronique :

- a) le nom, numéro de lot et quantité du produit en vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot du produit fini, la quantité prévue, la quantité réellement obtenue, avec un bilan comparatif ;
- b) les date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;
- c) le nom du responsable des opérations de conditionnement ;
- d) les initiales des opérateurs chargés des différentes étapes importantes ;
- e) les 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) des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisés, éventuellement, instructions concernant le produit restant en attente de conditionnement ou relevé des quantités retournées au stock sans avoir été conditionnées ;
- g) dans la mesure du possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, y compris des spécimens comportant l'approbation de l'impression et (le cas échéant) le contrôle périodique du numéro de lot, de la date de péremption et de toute surimpression additionnelle ;
- h) des notes portant sur des problèmes particuliers rencontrés, incluant les déviations par rapport aux instructions de conditionnement, portant la signature de la personne autorisée;
- i) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés, ainsi que des produits vrac délivrés, utilisés, détruits ou retournés au stock et quantité de produit conditionné, de façon à permettre un bilan comparatif.

Procédures et enregistrements

15.31 Des procédures écrites doivent être établies pour les points suivants, pour lesquels il doit également exister des enregistrements des mesures prises et, le cas échéant, des conclusions :

- a) montage et validation du matériel ;
- b) appareils d'analyse et étalonnage ;
- c) entretien, nettoyage et désinfection ;
- d) considérations ayant trait au personnel, y compris les qualifications, la formation, les vêtements de travail et l'hygiène ;
- e) surveillance de l'environnement ;
- f) lutte contre les nuisibles ;
- g) réclamations ;
- h) rappels ;
- i) retours.

15.32 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.

15.33 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'établissement et/ou de son code s'il est différent de a) ;
- 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 le fabricant ;
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- g) le numéro de lot attribué au produit après sa réception ;
- h) toute observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).

15.34 L'étiquetage interne, la quarantaine et le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

15.35 Des procédures écrites doivent être établies pour chaque équipement ou chaque appareil (par exemple utilisation, étalonnage, nettoyage, entretien) et placées à proximité immédiate de celui-ci.

15.36 Des procédures écrites doivent être établies pour l'échantillonnage, avec mention de la ou des personnes autorisées à prélever les échantillons.

15.37 Les instructions d'échantillonnage doivent préciser :

- a) la méthode et le plan d'échantillonnage ;
- b) le matériel à utiliser ;
- c) les précautions à observer pour éviter de contaminer le produit échantillonné ou de détériorer sa qualité ;
- d) les quantités à prélever ;
- e) les instructions à suivre si l'échantillon doit être subdivisé ;
- f) le type de récipient à utiliser, et si l'échantillonnage doit se faire en conditions d'asepsie ou non et l'étiquetage ;
- g) les précautions particulières à observer, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage de substances stériles ou nocives.

15.38 Une procédure doit décrire en détail le système de numérotation des lots dont l'objectif est de permettre l'identification de chaque lot de produit intermédiaire, vrac ou fini grâce à un numéro unique.

15.39 La procédure de numérotation des lots appliquée au stade de la fabrication doit correspondre à celle qui est appliquée au stade du conditionnement.

15.40 La procédure de numérotation des lots doit être conçue de façon que les mêmes numéros de lots ne soient pas réutilisés ; cette règle s'applique aussi en cas de retraitement d'un produit.

15.41 Les numéros de lot attribués doivent être immédiatement enregistrés, par exemple dans un registre dans lequel devront être indiquées notamment la date d'attribution, l'identité du produit et la taille du lot.

15.42 Des procédures écrites, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser, doivent être établies pour le contrôle des matières et des produits aux différentes étapes de fabrication. Les contrôles effectués doivent être enregistrés.

15.43 Les dossiers d'analyse doivent comporter au moins les renseignements suivants :

- a) le nom de la substance ou du produit et, le cas échéant, sa forme pharmaceutique ;
- b) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- c) une référence aux spécifications et aux méthodes d'essai applicables ;
- d) les résultats des essais, y compris les observations et les calculs, et références aux spécifications applicables (limites) ;
- e) les date(s) et numéro(s) de référence des essais ;
- f) les initiales des personnes qui ont effectué les essais ;
- g) la date et les initiales des personnes qui ont vérifié les essais et les calculs, le cas échéant ;
- h) une mention indiquant clairement si le produit a été accepté ou refusé (ou toute autre décision concernant le produit), datée et signée par le responsable désigné.

15.44 Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies, et tout particulièrement pour la libération par une personne autorisée du produit fini destiné à la vente.

15.45 La distribution de chaque lot de produit fini doit être enregistrée afin, par exemple, de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité.

15.46 Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés d'un dossier mentionnant, selon le cas, 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.

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

15.48 Il doit exister des procédures écrites désignant les personnes responsables de l'hygiène et décrivant en détails les calendriers de nettoyage, les méthodes, le matériel et les produits à utiliser ainsi que les installations et le matériel à nettoyer. Ces procédures doivent être effectivement appliquées.

16. Bonnes pratiques de production

16.1 *Principe.* Les opérations de production doivent être exécutées selon des procédures bien définies, conformes aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché, de façon à obtenir des produits présentant la qualité requise.

Généralités

16.2 Toutes les manutentions de matières et de produits, à l'occasion de la réception, du nettoyage, de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.

16.3 Toutes les instructions ou procédures doivent être suivies aussi exactement que possible. En cas d'écart, celui-ci doit faire l'objet d'une déviation selon une procédure préalablement établie. Cette déviation doit être approuvée par écrit par une personne désignée, si nécessaire avec l'aval du service de contrôle de la qualité.

16.4 Des vérifications de rendement et des bilans comparatifs doivent être effectuées selon les besoins pour s'assurer que les différences ne dépassent pas les limites acceptables.

16.5 Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local ou dans la même zone, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination croisée.

16.6 À tout moment de la production, toutes les matières et les produits, les récipients contenant du vrac, les principaux équipements et, le cas échéant, les locaux et les lignes de conditionnement utilisés doivent être identifiés par une étiquette ou tout autre moyen indiquant le nom du produit ou de la matière en cours de transformation, son dosage (s'il y a lieu) et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de la production doit également être mentionné. Dans certains cas, il peut s'avérer utile de noter quel est le précédent produit à avoir été fabriqué.

16.7 L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

16.8 Normalement, les locaux ou le matériel destinés à la fabrication de médicaments ne doivent pas servir à la fabrication d'autres produits.

16.9 Les contrôles en cours de fabrication sont généralement effectués dans la zone de fabrication. Ces contrôles ne doivent pas être préjudiciables à la qualité du produit ou à un autre produit (par exemple présenter un risque de contamination croisée ou de mélange).

Prévention de la contamination croisée et de la contamination bactérienne pendant la production

16.10 Lorsque des produits secs sont utilisés dans la fabrication, des précautions spéciales doivent être prises pour éviter la génération et la dispersion des poussières. Des dispositions doivent être prises pour maîtriser la qualité de l'air (par exemple admission et extraction d'air de qualité appropriée).

16.11 La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle provient de la libération incontrôlée de poussières, gaz, particules, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières et des produits en cours de fabrication, des résidus présents sur le matériel, de l'entrée d'insectes dans les locaux, et des vêtements et de la peau des opérateurs, etc. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et le produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant des organismes vivants, certaines hormones, les agents cytotoxiques ou d'autres substances très actives. Les produits pour lesquels une contamination croisée risque d'avoir les conséquences les plus graves sont ceux qui sont administrés par injection ou appliqués sur des plaies ouvertes et ceux qui sont administrés à fortes doses et/ou sur une longue période.

16.12 Pour éviter la contamination croisée, il convient d'adopter des mesures techniques ou organisationnelles appropriées, par exemple :

- a) production dans des zones spéciales et indépendantes (ce qui peut être exigé pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques) ;
- b) production par campagne (séparation dans le temps) suivie d'un nettoyage approprié, conformément à une procédure de nettoyage validée ;
- c) installation de sas, de systèmes à pression différentielle et de systèmes d'admission et d'extraction d'air ;
- d) réduction des risques de contamination causée par la recirculation ou la réadmission d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- e) port de vêtements protecteurs dans les zones où les produits ou les matières sont manipulés ;
- f) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue ;
- g) fabrication en « système clos » ;
- h) vérification de l'absence de résidus ;
- i) utilisation d'étiquettes indiquant que le matériel a été nettoyé.

16.13 Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée, ainsi que leur efficacité, doivent être contrôlées périodiquement selon une procédure écrite.

16.14 Les zones de fabrication où sont traités les produits sensibles doivent faire l'objet d'une surveillance environnementale périodique (surveillance microbiologique et des particules si nécessaire, par exemple).

Opérations de fabrication

16.15 Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel et de l'absence de matières premières, produits, résidus, étiquettes ou documents sans rapport avec l'opération en question.

16.16 Tous les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

16.17 Des moyens doivent permettre de détecter les défaillances du matériel ou des utilités liées aux équipements (par exemple alimentation en eau, en gaz, etc.). Le matériel défectueux doit être mis hors service jusqu'à ce que le défaut ait été corrigé. Après l'emploi, le matériel de production doit être nettoyé sans retard selon des procédures écrites détaillées et maintenu propre et sec dans une zone distincte ou de manière à prévenir leur contamination.

16.18 Des délais doivent être fixés pour le stockage du matériel après son nettoyage et avant son réemploi, sur la base d'éléments documentés.

16.19 Les récipients (articles de conditionnement) destinés à être remplis doivent être nettoyés au préalable. Une attention particulière doit être apportée pour veiller à l'absence ou à l'élimination de tous contaminants tels que fragments de verre ou particules métalliques.

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

16.21 Il convient de vérifier que les conduites et autres matériels servant au transport des produits d'une zone à une autre sont correctement connectés.

16.22 Les conduites d'eau distillée ou déionisée et, éventuellement, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées et stockées selon des procédures écrites fixant les limites de contamination microbiologique au-delà desquelles des mesures doivent être prises et précisant la nature de ces mesures.

16.23 Les équipements et les appareils de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doivent être entretenus et étalonnés à intervalles préétablis et ces opérations doivent être enregistrées. Afin d'assurer le fonctionnement satisfaisant des instruments, ceux-ci doivent être vérifiés quotidiennement ou avant leur utilisation. Les dates d'étalonnage et d'entretien, ainsi que la date prévue pour le prochain étalonnage doivent être clairement indiquées, de préférence sur une étiquette apposée sur l'appareil.

16.24 Les opérations d'entretien et les réparations ne doivent pas présenter de risque pour la qualité des produits.

Opérations de conditionnement

16.25 Lors de l'établissement du programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange 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 si l'on utilise un autre système garantissant le même résultat.

16.26 Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, matière ou document utilisés précédemment et devenus inutiles. Ce vide de ligne doit être effectué à l'aide d'une procédure et d'une liste de contrôle appropriées et être enregistré.

16.27 Le nom et le numéro de lot de chaque produit en cours de conditionnement doivent être indiqués sur chaque poste de travail ou sur chaque ligne de conditionnement.

16.28 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 mises en œuvre afin de s'assurer qu'aucune confusion ou erreur d'étiquetage ne peut survenir.

16.29 Le déroulement correct de toute opération d'impression (du numéro de code ou de la date de péremption, par exemple) effectuée séparément ou au cours du conditionnement doit être vérifié et la vérification consignée. Il faut accorder une attention particulière à l'impression manuelle, qui doit être vérifiée à intervalles réguliers.

16.30 L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors lignes, ainsi que les opérations de conditionnement manuel nécessitent une attention particulière. Normalement, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées afin d'éviter les mélanges. La vérification en ligne de toutes les étiquettes par des moyens électroniques peut également être utile pour éviter ces mélanges, mais des vérifications doivent être faites pour s'assurer que les lecteurs de codes électroniques, les compteurs d'étiquettes et les autres dispositifs analogues fonctionnent correctement. Lorsque les étiquettes sont apposées manuellement, les contrôles en cours de conditionnement doivent être réalisés plus fréquemment.

16.31 Les données imprimées ou embossées sur les articles de conditionnement doivent être visibles et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.

16.32 Les contrôles réguliers sur ligne durant le conditionnement du produit doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- 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 des surimpressions ;
- e) le fonctionnement correct des contrôles en ligne.

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

16.33 Les produits qui ont été impliqués dans un événement inhabituel lors du conditionnement ne doivent être réintroduits dans le processus normal qu'après approbation par une personne autorisée à la suite d'un contrôle particulier et d'une enquête. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu détaillé.

16.34 Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif rapprochant la quantité de produit vrac, le nombre d'articles de conditionnement imprimés et le nombre d'unités produites doit être investiguée, expliquée de façon satisfaisante et enregistrée avant la libération du lot.

16.35 À la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé portant le numéro de lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure écrite décrivant les contrôles à effectuer avant de retourner des articles non utilisés doit être suivie dans le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

17. Bonnes pratiques de contrôle de la qualité

17.1 Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et les essais, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les contrôles nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières ne sont pas acceptés 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 concernent la qualité du produit.

17.2 L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est considérée comme fondamentale.

17.3 Tout fabricant (titulaire d'une autorisation de fabrication) doit posséder un service de contrôle de la qualité. Le service de contrôle de la qualité doit être indépendant des autres services et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent lui être fournis pour assurer l'application efficace et fiable de toutes les dispositions relatives au contrôle de la qualité. Les exigences de base du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- a) un personnel compétent, disposant des installations adéquates et appliquant des procédures approuvées, doit être disponible pour échantillonner, examiner, tester et analyser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis et, le cas échéant, pour effectuer une surveillance des conditions environnementales suivant les BPF ;
- b) les échantillons de matières premières, d'articles de conditionnement et de produits intermédiaires, vrac et finis doivent être prélevés par des méthodes et par des personnels ayant reçu l'approbation du service de contrôle de qualité ;
- c) la qualification et la validation doivent être réalisées;
- d) des relevés doivent être établis, (manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement), pour démontrer que toutes les procédures d'échantillonnage, d'examen et d'essai ont réellement été appliquées et que tout écart a été enregistré de façon détaillée et a bien fait l'objet d'une enquête ;
- e) la composition qualitative et quantitative du produit fini doit être conforme à celle qui figure dans l'autorisation de mise sur le marché ; les constituants doivent avoir la pureté spécifiée, être placés dans le contenant approprié et être correctement étiqués ;
- f) les résultats des examens et des essais, au regard des spécifications des matières, produits intermédiaires, produits vrac et produits finis doivent être enregistrés ; l'évaluation du produit fini doit comporter un examen et une revue critique des documents de production ainsi qu'une évaluation des écarts par rapport aux procédures établies ;
- g) aucun lot de produit ne doit être libéré pour la vente ou la distribution avant que la personne autorisée n'ait certifié qu'il est conforme aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ; dans certains pays, la législation stipule que la libération des lots est autorisée conjointement par la personne autorisée de la production et la personne autorisée du contrôle de la qualité ;
- h) des échantillons des matières premières et des produits doivent être conservés en quantités suffisantes pour permettre un examen ultérieur si nécessaire ; le produit doit être conservé dans son emballage final, sauf si celui-ci est exceptionnellement volumineux.

17.4 Le contrôle de la qualité considéré globalement a encore d'autres attributions ; par exemple, il doit établir, valider et mettre en œuvre toutes les procédures de contrôle de la qualité pour évaluer,

entretenir et conserver les étalons et les substances de référence, pour veiller à l'étiquetage correct des contenants de matières et des produits finis, pour s'assurer que la stabilité des principes actifs et des produits fait l'objet d'un suivi, pour participer à l'examen des réclamations liées à la qualité des produits ainsi qu'à la surveillance de l'environnement. Toutes ces activités doivent se dérouler conformément à des procédures écrites et, si nécessaire, faire l'objet d'enregistrements.

17.5 L'évaluation des produits finis doit prendre en compte tous les facteurs pertinents, notamment les conditions de production, le résultat des contrôles en cours de fabrication, la fabrication (y compris le conditionnement), la documentation, la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

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

Contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, vrac et finis

17.7 Tous les essais doivent être effectués conformément aux instructions figurant dans les procédures écrites applicables à chaque substance ou à chaque produit. Les résultats doivent être vérifiés par une personne responsable avant que la matière ou le produit soit libéré ou refusé.

17.8 Les échantillons doivent être représentatifs des lots à partir desquels ils ont été prélevés selon une procédure écrite approuvée.

17.9 L'échantillonnage doit être pratiqué de façon à éviter les contaminations ou d'autres effets pouvant affecter la qualité du produit. Les récipients dans lesquels des échantillons sont prélevés doivent recevoir une marque spéciale et être soigneusement refermés.

17.10 Lors de l'échantillonnage, des précautions doivent être prises pour que le produit échantillonné ne soit pas contaminé et qu'il ne contamine pas d'autres produits, et pour éviter les confusions. Le matériel utilisé pour le prélèvement entrant en contact avec le produit doit être propre. Des précautions spéciales peuvent être nécessaires pour certains produits particulièrement dangereux ou actifs.

17.11 Le matériel de prélèvement doit être nettoyé, et au besoin stérilisé, avant et après chaque utilisation. Il doit être rangé séparément du matériel de laboratoire.

17.12 Chaque échantillon doit porter une étiquette indiquant :

- a) le nom du produit échantillonné ;
- b) le numéro de lot ;
- c) le numéro du récipient dans lequel 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.

17.13 Les résultats « hors spécifications » obtenus lors des contrôles effectués sur des matières ou des produits doivent faire l'objet d'une enquête menée conformément à une procédure approuvée. Les enregistrements correspondants doivent être conservés.

Dispositions relatives aux essais

Matières premières et articles de conditionnement

17.14 Avant de libérer une matière première ou un article de conditionnement en vue de son utilisation, le responsable du contrôle de la qualité doit s'assurer de la conformité de ces matières à leurs spécifications en termes d'identité, de dosage, de pureté et d'autres critères de qualité.

17.15 Un essai d'identification¹ doit être réalisé sur un échantillon provenant de chacun des récipients de matière première (voir aussi 14.14).

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 renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.

Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication ;
- le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières ;
- les conditions de production et de contrôle des matières premières ;
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée disposant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour les cas suivants :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit ;
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits ;
- des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.

17.16 Chaque lot d'articles de conditionnement imprimé doit être examiné lors de sa réception.

17.17 Un certificat d'analyse du fournisseur peut tenir lieu de contrôle par le fabricant à condition que celui-ci établisse la fiabilité de l'analyse effectuée par le fournisseur au moyen d'une validation périodique des résultats des essais du fournisseur (voir 8.8 et 8.9) et au moyen des audits réalisés dans les locaux du fournisseur. (Cela ne le dispense pas de se conformer aux dispositions du paragraphe 17.15.) Les certificats doivent être des originaux (et non pas des photocopies) ou bien être certifiés authentiques. Ces certificats doivent contenir au moins les informations suivantes (6) :

- a) l'identification (nom et adresse) du fournisseur ayant émis le certificat ;

¹ Bonnes pratiques de fabrication: Exigences pour l'échantillonnage des matières premières (amendement). Dans : Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-neuvième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005, Annexe 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 929).

- b) la signature et qualifications du responsable des analyses ;
- c) le nom de la substance analysée ;
- d) le numéro de lot de la substance analysée ;
- e) les spécifications et les méthodes utilisées ;
- f) l'indication des résultats obtenus ;
- g) la date des essais.

Contrôles en cours de fabrication

17.18 Les résultats des contrôles en cours de fabrication doivent être enregistrés et doivent faire partie du dossier de lot (voir 15.25).

Produits finis

17.19 Avant la libération de chaque lot de produit fini, des examens de laboratoire appropriés devront déterminer sa conformité aux spécifications applicables.

17.20 Les produits ne répondant pas aux spécifications établies ou à tout autre critère de qualité applicable doivent être refusés.

Examen des dossiers de production

17.21 Les dossiers de production et de contrôle de la qualité devront être examinés dans le cadre de la procédure d'approbation en vue de la libération d'un lot. Tout écart par rapport aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête approfondie. Cette enquête doit, si nécessaire, s'étendre aux autres lots du même produit et à d'autres produits qui pourraient avoir un lien avec le défaut ou l'écart constaté. L'enquête doit faire l'objet d'un compte rendu écrit comprenant les conclusions formulées et le détail des mesures de suivi prises.

17.22 Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit. Les produits finis doivent normalement être conservés dans leur conditionnement final et dans les conditions recommandées. Si le conditionnement est exceptionnellement volumineux, des échantillons plus petits peuvent être conservés dans des contenants appropriés. Des échantillons des principes actifs doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini correspondant. Les autres matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservées pendant au moins deux ans si leur stabilité le permet. Les quantités d'échantillons conservées doivent être suffisantes pour effectuer au moins deux analyses complètes.

Études de stabilité

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

17.24 Le service de contrôle de la qualité doit fixer les dates de péremption et établir les spécifications relatives à la durée de validité sur la base des essais de stabilité effectués en fonction des conditions de stockage.

17.25 Un programme écrit de contrôle permanent de la stabilité doit être élaboré et appliqué ; ce programme doit comprendre les éléments suivants :

- a) une description complète du médicament soumis à l'étude ;

- b) la description complète des paramètres et des méthodes utilisées pour contrôler l'activité, la pureté et les caractéristiques physiques du produit, accompagnée des preuves documentées que ces contrôles sont indicateurs de stabilité ;
- c) une indication du nombre de lots à analyser, qui doit être suffisant ;
- d) le calendrier d'essais pour chaque médicament ;
- e) des dispositions relatives aux conditions de stockage particulières ;
- f) des dispositions prévoyant la conservation d'un nombre suffisant d'échantillons ;
- g) un résumé de toutes les données obtenues, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

17.26 La stabilité doit être déterminée avant la mise sur le marché et après tout changement significatif dans les procédés de fabrication, le matériel, les articles de conditionnement, etc.

Références

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-second report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 1 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).
2. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).
3. Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Bruxelles, Commission des Communautés européennes, 1992.
4. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). In: Guide to good manufacturing practice of medicinal plants, Genève, PIC/S Secretariat, 2000.
5. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999.
6. Model certificate of analysis. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, annexe 10 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902).