

## **GLOSSAIRE :**

– **ASSURANCE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE** : l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments vétérinaires aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés,

– **BONNES PRATIQUES DE FABRICATION** : l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et en conformité avec leur autorisation de fabrication.

Lorsque des médicaments vétérinaires sont importés, les importateurs s'assurent qu'ils ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication.

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes. Les fabricants sont tenus de réévaluer leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques; lorsqu'une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché s'avère nécessaire, le projet de modification est soumis aux autorités compétentes.

**1/ GESTION DE LA QUALITE** : Tout fabricant doit instaurer et mettre en application un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique, impliquant une participation active des responsables et du personnel des divers services.

### **2/ PERSONNEL :**

a/ Tout fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour satisfaire à l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

b/ Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris les personnes qualifiées, ou à responsabilités dans la mise en oeuvre des bonnes pratiques de fabrication doivent être détaillées dans des fiches de fonction. Les relations hiérarchiques de ces personnes doivent être décrites dans un organigramme. L'organigramme et les fiches de fonction doivent avoir été approuvés selon les procédures internes du fabricant.

c/ Le personnel visé au paragraphe 2 doit être investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement sa responsabilité.

d/ Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

e/ Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis et observés. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

### ***3/ LOCAUX ET MATERIEL :***

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

b/ Les locaux et le matériel doivent être agencés, conçus et utilisés en tendant à minimiser le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

c/ Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

### ***4/ DOCUMENTS***

a/ Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Les documents doivent être clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné.

b/ Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autre, le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées de façon lisible. Les données conservées par des systèmes informatiques doivent être protégées contre toute perte ou altération de données, par exemple par duplication ou transfert sur un autre support.

### ***5/ PRODUCTION***

Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations

croisées et les substitutions. Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

#### ***6/ CONTROLE DE LA QUALITE***

a/ Tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres départements.

b/ Ce département doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement et les contrôles des produits intermédiaires et finis.

c/ Lors de l'évaluation des produits finis en vue de leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit prendre en compte, outre les résultats analytiques, les autres éléments indispensables comme les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité des produits aux spécifications (y compris le conditionnement final).

d/ Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini. Sauf lorsque l'État membre où s'effectue la fabrication exige une durée de conservation plus longue, les échantillons des matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit fini correspondant. Cette période peut être raccourcie si leur stabilité mentionnée dans la spécification correspondante est inférieure. Tous ces échantillons doivent être tenus à la disposition des autorités compétentes. Pour certains médicaments fabriqués à l'unité ou en très petite série, ou dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons peuvent être définies en accord avec l'autorité compétente.

#### ***7/ CONTRAT D'ENTREPRISE***

a/ Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, doit

faire l'objet d'un contrat écrit entre le donneur d'ordre et l'entrepreneur.

b/ Le contrat doit préciser clairement les obligations de chaque partie et notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par l'entrepreneur et la façon selon laquelle la ou les personnes qualifiées appelées à libérer chaque lot exerceront leur pleine responsabilité.

c/ Un sous-traitant ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confiné par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci.

d/ L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des

autorités compétentes telles qu'elles sont prévues à l'article 12 du Dahir n°1-80-340 du 17 Safar 1401 (25 décembre 1980).

#### **8/ RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENT :**

Tout fabricant doit mettre en oeuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments vétérinaires présents dans le circuit de distributions. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant. Celui-ci doit informer l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

**9/ AUTO-INSPECTION :** L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

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

**AGENTS BIOLOGIQUES:** Micro-organismes, y compris les micro-organismes obtenus par génie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non.

**ARTICLE DE CONDITIONNEMENT:** Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

#### **BANQUE DE CELLULES:**

**Systeme de banque de cellules :** dans un système de banque de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieurs à ce qui est atteint pendant la production de routine.

**Banque de cellules primaire :** une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70 °C.

**Banque de cellules de travail :** une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

**BILAN COMPARATIF:** Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

**BIOGÉNÉRATEUR:** Système clos, comme un fermenteur, dans lequel on place des agents biologiques et certaines substances de façon à permettre la multiplication de ces agents biologiques ou la production d'autres substances par ceux-ci. Les biogénérateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

**BOUTEILLE À GAZ:** Récipient destiné à recevoir des gaz à haute pression.

**COMMANDE:** Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments destinés à des essais.

**COMMANDE:** Ordre de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre de conditionnements de médicaments destinés à des essais cliniques.

**COMPTE RENDU:** Voir Chapitre 4.

**CONDITIONNEMENT:** Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.

*Note:* Le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

**CONFINEMENT:** Action visant à maintenir un agent biologique ou une autre entité à l'intérieur d'un espace déterminé.

**Confinement primaire :** système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat. Ce système repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières.

**Confinement secondaire** : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail. Ce système repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et/ou de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières.

**CONTAMINATION CROISÉE**: Contamination d'un produit par un autre.

**CONTRÔLE DE LA QUALITÉ**: Voir Chapitre 1.

**CONTROLE EN COURS DE FABRICATION**: Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

**CULTURE DE CELLULES**: Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

**DOSSIER DE SPÉCIFICATION DU PRODUIT**: Dossier de référence contenant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la fabrication, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition.

**DOSSIER DE SPECIFICATION DU PRODUIT**: Dossier de référence contenant toutes les informations nécessaires à la rédaction des instructions détaillées relatives à la fabrication, au conditionnement, aux essais de contrôle de la qualité, à la libération et à l'expédition des lots.

**ENREGISTREMENT**: Voir Chapitre 4.

**ESSAI CLINIQUE**: Tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'en identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et de la sécurité d'emploi.

**ESSAI CLINIQUE**: Toute investigation menée chez l'homme afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un médicament en expérimentation, et/ou d'en mettre en évidence les éventuels effets indésirables et/ou d'en étudier

l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de son innocuité et de son efficacité.

**ÉTALONNAGE:** Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle, et les valeurs correspondantes d'un étalon.

**EXPÉDITION:** Opération d'emballage pour l'expédition et d'envoi de médicaments commandés pour des essais cliniques.

**EXPEDITION/ACHEMINEMENT:** Ensemble des opérations de regroupement, de conditionnement pour l'expédition et d'envoi de commandes de médicaments destinés à des essais cliniques.

**FABRICANT:** Titulaire d'une autorisation de fabrication.

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

**GAZ LIQUÉFIABLES:** Gaz qui, aux température et pression de remplissage normales, demeurent à l'état liquide dans la bouteille.

**INFECTÉ:** Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

**INVESTIGATEUR:** Personne responsable de la réalisation pratique d'un essai clinique ainsi que de l'intégrité, de la santé et du bien-être des sujets pendant la durée de cet essai.

**INVESTIGATEUR:** Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique, dans un site. Si sur ce site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.

## **LOT**

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

*Note :*

*A certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.*

*Pour le contrôle des produits finis, le lot est de la façon suivante : " Pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ou, dans le cas d'un procédé de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé ".*

### **LOT DE SEMENCE**

***Système de lot de semence :*** dans un système de lot de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.

***Lot de semence primaire :*** une culture d'un micro-organisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70 °C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

***Lot de semence de travail :*** une culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaires.

**MATIÈRE PREMIÈRE:** Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

**MÉDICAMENT:** Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou



modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considéré comme médicament.

**MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES:** Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux et/ou des préparations à base de produits végétaux.

**MÉDICAMENT DE COMPARAISON:** Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif), ou placebo, servant de référence dans un essai clinique.

**MÉDICAMENT DESTINÉ À DES ESSAIS CLINIQUES:** Forme pharmaceutique d'un principe actif ou d'un placebo faisant l'objet d'une étude ou utilisé comme produit de référence au cours d'un essai clinique.

**MÉDICAMENT DESTINÉ À DES ESSAIS CLINIQUES:** Principe actif mis sous une forme pharmaceutique ou placebo à l'étude ou utilisé en tant que référence dans un essai clinique, y compris médicament bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisé ou formulé (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisé pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.

**MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE:** On entend par " médicament radiopharmaceutique " tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

**NUMÉRO DE LOT:** Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

**ORGANISME EXOTIQUE:** Agent biologique responsable d'une maladie qui n'existe pas dans un pays ou dans une région géographique donnée ou qui fait l'objet, dans ce pays ou cette région géographique, de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication.

**PLANTE À L'ÉTAT BRUT:** Plante médicinale fraîche ou séchée ou parties de celle-ci.

**PLANTE MÉDICINALE:** Plante utilisée en tout ou en partie à des fins thérapeutiques.

**PROCÉDURE:** Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

**PROCÉDURE EN AVEUGLE:** Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans l'essai ne sont pas informées des traitements administrés. Dans une procédure en simple aveugle, c'est généralement le sujet soumis à l'essai qui n'est pas informé, alors que dans une procédure en double aveugle, outre le sujet, ni l'investigateur ni le moniteur ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informées des traitements administrés.

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

**PRODUIT FINI:** Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

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

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

**PROMOTEUR:** Personne ou organisme responsable du lancement, de l'organisation et/ou du financement d'un essai clinique.

**PROMOTEUR:** Personne, entreprise, institution ou organisme qui se charge de lancer, de gérer et/ou de financer un essai clinique.

## **QUALIFICATION**

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

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

**RAMPE DE CONDITIONNEMENT:** Matériel ou appareil conçu pour permettre le remplissage simultané d'une ou plusieurs bouteilles à gaz à partir de la même source.

**RÉCIPIENT CRYOGÉNIQUE:** Récipient destiné à recevoir des gaz liquéfiés à une température extrêmement faible.

**RÉCUPÉATION:** Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

**RELEVÉ:** Voir Chapitre 4.

**RETOUR:** Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut de fabrication.

**RETRAITEMENT:** Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

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

**SPÉCIFICATION:** Voir Chapitre 4.

**STÉRILITÉ:** La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée européenne.

**SYSTÈME:** Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

**SYSTÈME INFORMATISÉ:** Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

**VALIDATION:** Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi " Qualification ").

**ZONE CONTRÔLÉE:** Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D), ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air.

**ZONE D'ATMOSPHERE CONTRÔLÉE:** Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

*Note : Les différentes classes d'environnement sont définies dans les Lignes directrices particulières pour la fabrication des médicaments stériles.*

**ZONE DE CONFINEMENT:** Zone construite et utilisée (et équipée d'un système approprié de traitement et de filtration de l'air) de manière à éviter que l'environnement extérieur ne soit contaminé par des agents biologiques provenant de cette zone.

**ZONE DE CONFINEMENT D'ATMOSPHERE CONTRÔLÉE:** Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

# Chapitre 1 : Assurance de la qualité

## Principe

Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant 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 et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'Assurance de la Qualité bien conçu, correctement mis en oeuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication et donc de Contrôle de la Qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'Assurance de la Qualité doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage. D'autres responsabilités incombent légalement aux titulaires des autorisations de fabrication et aux Personnes Qualifiées.

## Assurance Qualité

1.1 Les concepts d'Assurance de la Qualité, de Bonnes Pratiques de Fabrication et de Contrôle de la Qualité sont intriquées. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments.

1.2 L'Assurance de la Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'Assurance de la Qualité comprend donc les Bonnes Pratiques de Fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide. Un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- i) les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- ii) les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les Bonnes Pratiques de Fabrication adoptées ;
- iii) les responsabilités de la Direction sont définies sans équivoque ;
- iv) des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- v) tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations

- vi) le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- vii) les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que la Personne Qualifiée n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué 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 médicaments ;
- viii) des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité ;
- ix) une procédure d'auto-inspection existe et/ou que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'Assurance de la Qualité.

### **Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments**

1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'Assurance de la Qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

- i) tout procédé de fabrication est clairement définie et revue systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;
- ii) les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- iii) tous les moyens nécessaires à la mise en oeuvre des BPF sont fournis, y compris :
  - a) un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - b) des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
  - c) du matériel et des services adéquats ;
  - d) des produits, récipients et étiquettes corrects ;
  - e) des procédures et instructions approuvées ;
  - f) un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- iv) les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ;
- v) les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en oeuvre les procédures ;
- vi) des relevés sont établis, manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement

et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée ;

- vii) des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- viii) la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité ;
- ix) un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- x) les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

### **Contrôle de la Qualité**

1.4 Le Contrôle de la Qualité fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Les exigences fondamentales du Contrôle de la Qualité sont les suivantes :

- i) des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement en ce qui concerne les Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- ii) des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du Contrôle de la Qualité ;
- iii) les méthodes de contrôle sont validées ;
- iv) des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinée ;
- v) les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- vi) des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et

finis en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;

vii) aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que la Personne Qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'Autorisation de mise sur le marché ;

viii) des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final, sauf lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands.



## Chapitre 2 : Personnel

### **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 des médicaments, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de Bonnes Pratiques de Fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

### **Généralités**

2.1 L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

2.2 Un organigramme de l'établissement doit être établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités 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 remplacements désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication.

### **Les postes clés**

2.3 Les postes clés comprennent les postes du responsable de la Production, du responsable du Contrôle de la Qualité et, si au moins l'un ces responsables ne remplit pas les fonctions celui de la (des) Personne(s) Qualifiée(s) désignée(s) à cet effet. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de Production et de Contrôle de la Qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein de grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5, 2.6 et 2.7.

2.4 Les tâches des Personnes Qualifiées peuvent être résumées de la façon suivante :

a) pour les médicaments fabriqués au Maroc, une Personne Qualifiée doit garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les Bonnes pratiques de fabrication et l'autorisation de mise sur le marché ;

b) pour les médicaments fabriqués hors du Maroc, une Personne Qualifiée doit garantir que chaque lot importé a subi, dans le pays importateur, les analyses prévues dans le dossier fabricant ;

c) une Personne Qualifiée doit certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération. Les titulaires d'une autorisation de fabrication doivent disposer en permanence d'une ou de plusieurs Personnes Qualifiées afin qu'elles puissent assumer pleinement leurs responsabilités. Ces responsabilités ne peuvent être déléguées qu'à d'autres Personnes Qualifiées.

2.5 Le Chef du Département de Production assume généralement les responsabilités suivantes :

i) s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;

ii) approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;

iii) vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée avant de les transmettre au Département du Contrôle de la Qualité ;

iv) contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;

v) vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

vi) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

2.6 Le Chef du Département du Contrôle de la Qualité assume généralement les responsabilités suivantes :

i) accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, et les produits intermédiaires, vrac et finis ;

ii) évaluer les dossiers de lot ;

iii) vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;

iv) approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

v) agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;

vi) contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;

vii) s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;

viii) vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres fonctions attribuées au Département du Contrôle de la Qualité sont résumées au Chapitre 6.

2.7 Les Chefs des Départements de Production et du Contrôle de la Qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines responsabilités en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences fixées par les autorités nationales :

– l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications ;

– la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;

- l'hygiène dans l'usine ;
- les validations des procédés ;
- la formation ;
- l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
- l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;
- le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;
- l'archivage des dossiers ;
- le contrôle du respect des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- toute inspection, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

## **Formation**

2.8 Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.9 A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des Bonnes Pratiques de Fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le Chef de Production, soit par le Chef de Contrôle de la Qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

2.10 Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple, les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.11 Les visiteurs ou le personnel non formé ne devraient pas de préférence pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avérait indispensable, une information suffisante devrait leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent alors être toujours accompagnées.

2.12 Le concept d'Assurance de la Qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en oeuvre doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

## **Hygiène du personnel**

2.13 Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

2.14 Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

2.15 Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.

2.16 Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

2.17 Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

2.18 Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

2.19 Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

2.20 Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les Lignes directrices particulières.

## Chapitre 3 : Locaux et équipement

### **Principe**

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan et leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

### **Locaux**

#### ***Généralités***

3.1 Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

3.2 Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

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

3.4 Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.5 Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

#### ***Zones de production***

3.6 Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par ex. les pénicillines) ou des préparations biologiques (par ex. obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments - comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs - ou de produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La

fabrication de substances chimiques dangereuses, tels les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.

3.7 Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

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

3.9 Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaires, 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.

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

3.11 Les canalisations et évacuations doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

3.12 Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

3.13 La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

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

3.15 Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

3.16 Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

3.17 Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

### ***Zones de stockage***

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

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

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

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

3.22 Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.

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

3.24 Les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.

3.25 Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

### ***Zones de contrôle de la qualité***

3.26 Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production.

Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

3.27 Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

3.28 Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

3.29 Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, telles que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

### ***Zones annexes***

3.30 Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des autres zones.

3.31 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.

3.32 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.

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

### **Matériel**

3.34 Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.35 Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

3.36 Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

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

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

3.39 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, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

3.40 Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41 Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

3.42 Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

3.43 Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à



des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

3.44 Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

## Chapitre 4 : Documents

### Principe

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication et leurs instructions, les procédures et les différents éléments des dossiers de lots ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit. La lisibilité des documents est d'importance capitale.

### Généralités

4.1 Les *spécifications* décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

*Les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement* indiquent toutes les matières premières et articles de conditionnement utilisés et décrivent toutes les opérations de fabrication et de conditionnement.

*Les procédures* donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations comme le nettoyage, l'habillage, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, l'analyse, l'utilisation de l'équipement.

*Les relevés, comptes rendus ou enregistrements* (réunis dans les dossiers de lot) retracent l'historique de chaque lot de produit, y compris sa distribution ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

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

4.3 Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.

4.4 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'est introduite.

4.5 Les documents ne peuvent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible ;

4.6 Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant.

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

4.8 Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. Ils doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini.

4.9 Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables ; dans ces cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système 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 entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé doivent être protégés par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable.

## **Documents nécessaires**

### ***Spécifications***

4.10 Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ; le cas échéant, les produits intermédiaires et les produits vrac doivent également faire l'objet de spécifications.

### ***Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement***

4.11 Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter, en fonction des cas :

a) leur description, y compris :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
- le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits ;
- un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

b) des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et les précautions de stockage ;

e) la durée maximale de stockage avant recontrôle ;

### ***Spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac***

4.12 Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du produit fini. Ces spécifications doivent, selon le cas, être comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

### ***Spécifications pour les produits finis***

4.13 Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- a) le nom utilisé dans l'établissement et, le cas échéant, le numéro de code ;
- b) la formule ou la référence correspondante ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) les instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et les précautions éventuelles ;
- g) la durée de validité.

### **Formule de fabrication et instructions de fabrication**

Une Formule de Fabrication et des Instructions de Fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

4.14 La Formule de Fabrication doit comporter :

- a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;
- b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication, sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication ;
- d) une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

4.15 Les instructions de Fabrication doivent au moins comporter :

- a) l'endroit où doit être effectuée la fabrication, et les principaux appareils utilisés ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par ex. pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par ex. la vérification du produit, les pré-traitements, la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures) ;

- d) les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- e) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac ; y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- f) toute précaution particulière à observer.

### **Instructions de conditionnement**

4.16 Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Celles-ci comportent normalement les éléments suivants, ou portent les références correspondantes :

- a) le nom du produit ;
- b) la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;
- f) les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- g) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- h) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

### **Dossiers de fabrication de lot**

4.17 Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication. L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé et que le matériel est propre et adapté. Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être relevées au fur et à mesure de chaque opération et, à la fin, le relevé doit être daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication :

- a) le nom du produit ;

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

### **Dossiers de conditionnement de lot**

4.18 Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir. Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de documents ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues, et que le matériel est propre et bien adapté. Les informations suivantes doivent être consignés au fur et à mesure de l'avancement des opérations et, à la fin, le dossier doit être daté et signé pour accord par le (les) responsables (s) des opérations de conditionnement :

- a) le nom du produit ;
- b) le (les) date (s) et heures des opérations de conditionnement ;
- c) le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- d) les initiales des opérateurs 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 utilisées ;

- g) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- h) des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de Conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- i) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif.

## **Procédures et enregistrements**

### ***Réception***

4.19 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.

4.20 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 (s'il est différent de a)) et de son code ;
- c) la date de réception ;
- d) le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- e) le numéro de lot du fabricant ou son numéro de référence ;
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- g) le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
- h) tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).

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

### ***Échantillonnage***

4.22 Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes

et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité (voir Chapitre 6, point 13).

### ***Contrôle***

4.23 Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués doivent être enregistrés (voir chapitre 6, point 17).

### *Autres documents*

4.24 Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies et tout particulièrement pour la libération du produit fini par la personne qualifiée.

4.25 La distribution de chaque lot de produit fini doit être consignée afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité (voir Chapitre 8).

4.26 Des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour :

- les validations ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- les questions de personnel, y compris la formation, l'habillement et l'hygiène ;
- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les parasites ;
- les réclamations ;
- les retraits ;
- les retours.

4.27 Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les appareils de fabrication et de contrôle les plus importants.

4.28 Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés d'un "cahier de route" (log book) mentionnant, selon le cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

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



## Chapitre 5 : Production

### Principe

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de Bonnes Pratiques de Fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

### Généralités

5.1 La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.

5.2 Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et 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.

5.3 La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.

5.4 Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au Contrôle de la Qualité.

5.5 Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.

5.6 Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.

5.7 Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

5.8 Dans les opérations de production où cela se justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.

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

5.10 A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.

5.11 Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

5.12 A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire, et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.

5.13 Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre à l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé, propre,...).

5.14 La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.

5.15 Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le Département du Contrôle de la Qualité doit être impliqué si nécessaire.

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

5.17 Normalement, il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments.

### **Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication**

5.18 La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs. Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

5.19 Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple :

- a) production dans des zones séparées (exigée pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques), ou en travaillant par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié ;
- b) installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;

- c) diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité ;
- d) port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués des produits à haut risque de contamination croisée ;
- e) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue (un nettoyage insuffisant du matériel est une source habituelle de contamination croisée) ;
- f) utilisation de " système clos " de fabrication ;
- g) vérification de l'absence de résidus et usage d'étiquettes mentionnant le statut " nettoyé " ou " non nettoyé " du matériel.

5.20 Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlée périodiquement selon des procédures prévues.

### **Validation**

5.21 Les études de validation doivent conforter les Bonnes Pratiques de Fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

5.22 Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine, et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

5.23 Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit et/ou la reproductibilité du processus.

5.24 Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

### **Matières premières**

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

5.26 Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possibles, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.

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

5.28 Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

5.29 Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées (voir Chapitre 6, point 13). Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

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

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

5.30 Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir Chapitre 6, point 13).

5.31 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle de la Qualité et qui sont en cours de validité.

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

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

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

### **Opérations de fabrication de produits intermédiaires et en vrac**

5.35 Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.

5.36 Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables.

5.37 Les processus essentiels doivent être validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).

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

5.39 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

### **Articles et conditionnement**

5.40 L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.

5.41 Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans des zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisés. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.

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

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

### **Opérations de conditionnement**

5.44 Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

5.45 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, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification du "vide de ligne" doit être effectuée suivant une check-liste appropriée.

5.46 Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

5.47 La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.

5.48. Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.

5.49 Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en oeuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

5.50 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 notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

5.51 L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.

5.52 Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.

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

5.54 Les contrôles du produit en ligne de conditionnement 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 corrects ;
- d) l'exactitude des surimpressions ;
- e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

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

5.55 Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.56 Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

5.57 A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

## **Produits finis**

5.58 Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

5.59 L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au Chapitre 6 (Contrôle de la Qualité).

5.60 Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

## **Produits refusés, récupérés et retournés**

5.61 Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.

5.62 Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

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

5.64 La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le Département du Contrôle de la Qualité.

5.65 Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le Département 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, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu.

## Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

### **Principe**

Le Contrôle de la Qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur 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 participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

L'indépendance du Contrôle de la Qualité par rapport à la Production est un élément fondamental de son bon fonctionnement. (voir aussi Chapitre 1).

### **Généralités**

6.1 Tout titulaire d'une autorisation de fabrication doit posséder un département de Contrôle de la Qualité. Ce département est indépendant des autres et est placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisantes et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent lui être fournis afin que soit garantie la mise en oeuvre efficace et fiable de toute disposition prise par le Contrôle de la Qualité.

6.2 Les principales fonctions attribuées au responsable du Contrôle de la Qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du Contrôle de la Qualité, dans son ensemble, a encore d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en oeuvre des procédures de contrôle de qualité, la tenue de l'échantillothèque, la vérification de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plaintes concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, faire l'objet de comptes rendus.

6.3 L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

6.4 Le personnel du département de Contrôle de la Qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les enquêtes nécessaires.

### **Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité**

6.5 Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle doivent répondre aux critères correspondants détaillés au chapitre 3.



6.6 Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des fabrications. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la Qualité.

### ***Documents***

6.7 Les documents utilisés dans les laboratoires doivent suivre les principes énoncés au chapitre 4. Un nombre important de ces documents traitent du Contrôle de la Qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- les spécifications ;
- les procédures d'échantillonnage ;
- les procédures de contrôle et les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et/ou les cahiers de laboratoire) ;
- les rapports d'analyse et/ou les certificats ;
- les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
- les résultats des validations des méthodes de contrôle, le cas échéant ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

6.8 Tout document du Contrôle de la Qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot.

6.9 Il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement,...) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

6.10 Outre l'information faisant partie du dossier de lot, les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements doivent être conservées et pouvoir être retrouvées rapidement.

### ***Échantillonnage***

6.11 Le prélèvement d'échantillons doit s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division de l'échantillon ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- l'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;

– les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

6.12 Les échantillons qui devront éventuellement servir de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés pour surveiller les étapes délicates d'une production (par exemple le début ou la fin d'un processus de fabrication).

6.13 Les récipients contenant des échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage et les récipients à partir desquels les échantillons ont été prélevés.

6.14 Les échantillons de référence de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant un an après la date de péremption. Les produits finis doivent normalement être conservés dans leur conditionnement définitif et selon les conditions recommandées. Les échantillons de matières premières (sauf les solvants et l'eau) doivent être conservés au moins 2 ans ( \* ) si leur stabilité le permet. Ces échantillons doivent être conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une analyse complète.

### ***Contrôle***

6.15 Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

6.16 Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

6.17 Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

- a) le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- b) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- e) les dates des contrôles ;
- f) les initiales des opérateurs ;
- g) le cas échéant, les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;
- h) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit) et la signature, datée, du responsable désigné.

6.18 Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le Contrôle de la Qualité et les résultats faire l'objet de comptes rendus.

6.19 Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.

6.20 Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé doivent porter la date de leur préparation et la signature de celui qui les a préparés. La date de péremption des réactifs instables et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.

6.21 Lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple les réactifs et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient.

Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

6.22 Les animaux destinés au contrôle des produits doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés de façon à ce qu'ils conviennent à l'utilisation prévue. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un dossier retraçant l'historique de leur utilisation.

## Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance

### **Principe**

La fabrication et l'analyse en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le contrat doit préciser la façon selon laquelle la Personne Qualifiée, libérant chaque lot de produit destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité.

### **Généralités**

7.1 La fabrication et/ou l'analyse en sous-traitance doivent être couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.

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

### **Le donneur d'ordre**

7.3 Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé ; il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de fabrication décrites dans ce guide sont respectés.

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

7.5 Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par une Personne Qualifiée.

### **Le sous-traitant**

7.6 Le sous-traitant doit posséder des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes et un personnel compétent en vue d'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.

7.7 Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.

7.8 Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord. Les dispositions prises entre le premier sous-traitant et la tierce partie doivent garantir que les informations concernant la fabrication et l'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

7.9 Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait affecter la qualité des produits fabriqués et/ou de l'analyse pour le donneur d'ordre.

### **Le contrat**

7.10 Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et en Bonnes Pratiques de Fabrication. Tous les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

7.11 Le contrat doit préciser de quelle façon la Personne Qualifiée libérant le lot destiné à la vente doit s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle de chaque lot aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

7.15 Dans le cas d'analyse sous contrat, le sous-traitant doit admettre qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.

# Chapitre 8 RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS

## Principe

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

## Réclamations

8.1 Un responsable doit être désigné pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre ; il doit pouvoir disposer de suffisamment de personnel pour l'assister dans sa tâche. Si cette tâche n'est pas confiée à la Personne Qualifiée, celle-ci doit être tenue au courant de toute réclamation, enquête ou de tout rappel.

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

8.3 Toute réclamation concernant un produit défectueux doit être enregistrée avec tous les détails originaux communiqués, puis étudiée de façon approfondie. Le responsable du Contrôle de la Qualité est normalement concerné par l'étude de tels problèmes.

8.4 Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou que celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de recontrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les lots qui contiennent une partie récupérée du lot défectueux doivent être contrôlés.

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

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

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

## Rappels

8.8 Un responsable de l'exécution et de la coordination des rappels doit être désigné ; il doit disposer de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié. Ce responsable doit normalement

être indépendant des services commerciaux. S'il ne s'agit pas de la Personne Qualifiée, cette dernière doit être tenue au courant de tout rappel.

8.9 Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

8.10 Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment.

8.11 Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels les médicaments auraient pu être distribués doivent être rapidement informées s'il est envisagé d'entreprendre un rappel en raison de la mise en évidence ou de la suspicion d'anomalies.

8.12 Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition du responsable des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (adresse, numéro de téléphone pendant ou hors des heures de bureau, lots et quantités délivrées, ...) même lorsqu'il s'agit de produits exportés ou d'échantillons médicaux.

8.13 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

8.14 Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

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

## Chapitre 9 : Auto-inspection

### **Principe**

Des auto-inspections doivent être menées en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires.

9.1 Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers suivant un programme préétabli de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'Assurance de la Qualité.

9.2 Des auto-inspections doivent être conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.

9.3 Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés..



# **LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES (LDP)**

# LDP 1 : fabrication des médicaments stériles

## **Principe**

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué.

L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit suivre scrupuleusement des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point.

La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne doit pas dépendre uniquement de tests réalisés en fin de chaîne de production ou sur les produits finis.

*Note :*

*Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Il renvoie pour cela à d'autres ouvrages tels que les recueils de normes CEN/ISO.*

## **Généralités**

LDP 1.1. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et elles doivent être alimentées en air passé sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

LDP 1.2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de remplissage doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui doivent être menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.

LDP 1.3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement en activité de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés. Afin de satisfaire aux conditions requises " en activité ", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air " au repos ". On entend par " au repos ", la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par "en activité", la situation où les

installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

.Aux fins de la fabrication de médicaments stériles, on distingue ordinairement quatre classes de zones à atmosphère contrôlée:

**Classe A :** Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les *emplacements* des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36-0,54m/s (valeur guide) au niveau du poste de travail. la maintenance de la laminarité doit être démontrée et validée. Le flux de l'air uni-direction et la vitesse basse peuvent être utilisés dans des isolateurs fermés.

**Classe B :** Dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

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

Le tableau ci-dessous classe les différentes zones en fonction des caractéristiques des particules présentes dans l'atmosphère :

classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , de taille égale ou supérieure à			
	au repos (b)		en activité	
	0,5 µ	5 µ	0,5 µ	5 µ
A	3 500	0	3 500	0
B (a)	3 500	0	350 000	2000
C (a)	350 000	2000	3 500 000	20 000
D (a)	3 500 000	20 000	non défini (c)	non défini (c)

*Notes :*

(a) Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit être proportionnel à la taille de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système d'aération doit être muni de filtres appropriés, tels que les filtres HEPA pour les classes A, B et C.

(b) Les indications données concernant le nombre maximum de particules "au repos" correspondent approximativement au US Federal Standard 209 E et aux classifications de l'ISO comme suit : les classes A et B correspondent à la classe 100, 3.5, ISO 5; la classe C, à la classe 10 000, M 5.5, ISO 7 et la classe D, à la classe 100 000, M 6.5, ISO 8.

(c) Pour cette zone, les conditions et les limites fixées dépendront de la nature des opérations réalisées

Le tableau ci-après fournit quelques exemples d'opérations qui seront réalisées dans les différentes zones (voir aussi paragraphes 11 et 12).

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphe 11)
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 12)
A	Préparation et remplissage aseptiques
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

Les caractéristiques particulières indiquées dans le tableau dans la colonne " au repos " doivent être respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide). Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne " en activité " pour la classe A doivent être maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert sont en contact direct avec l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau de contamination particulière requis au point de remplissage au cours de celui-ci, en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

LDP 1.4. Les zones doivent être soumises à surveillance en cours de production, afin de contrôler la propreté particulière correspondant aux différentes classes.

LDP 1.5. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par le biais de méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surfaces (prélevés au moyen d'écouvillons et de géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lorsque la documentation accompagnant les lots est examinée en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection..

Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Classe	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	échantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)	géluses de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque	empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

LDP 1.6. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

### Isotechnie

LDP 1.7. Le recours à l'isotechnie en vue de diminuer les interventions humaines dans les zones de travail peut réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique au contact de l'environnement des produits fabriqués de façon aseptique. Les isolateurs et les dispositifs de transfert peuvent être de conceptions très variées. L'isolateur et le local dans lequel il se trouve doivent être conçus de manière que les conditions requises en ce qui concerne la qualité de l'air de chacune des zones puissent être satisfaites. Les *isolateurs* sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites. Les dispositifs de transfert peuvent varier d'une porte simple ou double à des systèmes entièrement hermétiques intégrant des *techniques* de stérilisation.

Le transfert de substances vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'*isolateur* est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'*isolateur*, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire.

La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'*isolateur*. Celle-ci devrait être contrôlée et correspondre au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

LDP 1.8. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à

l'extérieur (local) de l'isolateur, la *stérilisation du système*, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.

LDP 1.9. Une surveillance en routine doit être effectuée et comprendre des essais de fuite sur l'isolateur et sur les gants de manipulation.

### **Technologie de formage/remplissage/scellage**

LDP 1.10. Les unités de formage/remplissage/*scellage* sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les celler, en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Une unité de formage/remplissage/*scellage* pour la production aseptique équipée d'une *douche d'air* efficace de classe A peut être installée dans un local de classe C au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés. Au repos, le local doit se conformer aux limites *microbiologiques et particulaires* et, en phase d'activité, aux limites *microbiologiques seulement*. Le matériel de formage/remplissage/*scellage* utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans des locaux de classe D au moins.

En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants :

- conception et qualification du matériel; validation et reproductibilité des opérations de nettoyage et de stérilisation en place;
- caractéristiques du local dans lequel le matériel est installé ;
- formation et tenue vestimentaire de l'opérateur ; interventions dans la zone critique de la machine, et notamment toute opération d'assemblage aseptique préalable au remplissage.

### **Produits stérilisés dans leur récipient final**

LDP 1.11. La préparation des accessoires et de la plupart des produits doit être effectuée au moins dans un local de classe D en vue d'obtenir de faibles niveaux de contamination *microbiologique* et particulière adaptés aux opérations de filtration et de stérilisation. La préparation doit être effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque important ou inhabituel de contamination microbiologique du produit (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un **milieu** favorable à la croissance des micro-organismes, que sa stérilisation ne doit pas intervenir avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients *en système* clos). Le remplissage des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisé dans un local de classe C au moins.

Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison, par exemple, de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les *sceller*, le remplissage doit être effectué à un poste de travail de classe A dans un local de

classe C au moins. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage avant stérilisation finale doivent généralement s'effectuer dans un local de classe C.

### **Préparation aseptique**

LDP 1.12. Après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D au moins. La manipulation des matières premières et accessoires stériles qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation ou à filtration à travers un filtre captant les micro-organismes doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

La préparation de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C; si ce n'est pas le cas, la préparation du matériel et des produits doit se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués à un poste de travail de classe A dans un local de classe B. Le transfert, avant obturation, de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, doit s'effectuer soit à un poste de travail de classe A dans un local de classe B, soit sur des chariots de transfert scellés dans un local de classe B.

Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage doivent se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B, si au cours de la préparation *le produit est exposé* et s'il n'est pas filtré ultérieurement.

### **Personnel**

LDP 1.13. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent, dans la mesure du possible, s'effectuer de l'extérieur des zones.

LDP 1.14. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il faut former et surveiller attentivement le personnel extérieur non formé et qui est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction).

LDP 1.15 Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne doit pénétrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.

LDP 1.16. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux; des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente désignée à cet effet.

LDP 1.17. Le changement et le lavage des vêtements doit s'effectuer selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou la *pénétration* de contaminants dans ces zones.

LDP 1.18. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure des zones d'atmosphère contrôlée.

LDP 1.19. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et au classement des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

**Classe D** : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés.

Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

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

**Classe A/B** : Une cagoule doit enfermer totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

LDP 1.20. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur



en zone de classe A/B, lors de chaque séance de travail, ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le justifient. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

LDP 1.21. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

### **Locaux**

LDP 1.22. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

LDP 1.23. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer; les saillies, les étagères, les placards et le matériel sont réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer; les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

LDP 1.24. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

LDP 1.25. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

LDP 1.26. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des *systèmes anti-retour* doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

LDP 1.27. Les vestiaires doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. **La dernière partie du vestiaire** doit relever, au repos, de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne peuvent être installés que dans **la première partie des vestiaires**.

LDP 1.28. Les différentes portes d'un sas ne peuvent être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

LDP 1.29. Pendant la fabrication, une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et balayer efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). De plus, une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires nettoyés destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air quittant la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

LDP 1.30. Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination; il convient, par exemple, d'éviter que la circulation d'air n'entraîne les paricules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

LDP 1.31. L'alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression doivent être équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient doit être régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

## **Matériel**

LDP 1.32. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (tunnel de stérilisation).

LDP 1.33. Dans la mesure du possible, le matériel, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci doit être effectuée, dans la mesure du possible, après la remise en état.

LDP 1.34. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de *propreté* requises et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone doit être nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

LDP 1.35. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une

température supérieure à 70° C.

LDP 1.36. L'ensemble du matériel, y compris les stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les événements et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée; le retour à l'emploi de ces éléments doit être approuvé.

## **Hygiène**

LDP 1.37. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Les zones doivent être nettoyées de façon approfondie, conformément à un programme écrit. Lorsque l'on emploie des désinfectants, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

LDP 1.38. Les désinfectants et les détergents doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne; leurs dilutions doivent être conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée que si elles ont été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B doivent être stériles.

LDP 1.39. La fumigation de la zone d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

## **Production**

LDP 1.40. Des précautions doivent être prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations

LDP 1.41. Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire l'objet d'un remplissage dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments; cependant, le remplissage de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer après inactivation, dans les locaux utilisés pour le remplissage d'autres médicaments stériles.

LDP 1.42. La validation des procédés de fabrication aseptique doit passer par une simulation en milieu de culture. La *nature* du milieu de culture utilisé doit, en général, être équivalente à celle du produit *simulé*. L'essai de simulation doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique ordinaires et en comprendre toutes les étapes critiques. Cette simulation doit être répétée à intervalles définis et après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients contenant le milieu de culture doit être suffisant pour que l'évaluation soit fiable. Pour les petits lots, ce nombre doit être au moins égal à la taille du lot. Le taux de contamination doit être inférieur à 0,1 % avec un niveau de *confiance de 0,95*.

LDP 1.43. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.

LDP 1.44. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci doivent être régulièrement contrôlées. Ce contrôle doit porter sur la propreté chimique, la contamination biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

LDP 1.45. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques; les mouvements des opérateurs doivent être mesurés et méthodiques pour éviter la dissémination de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

LDP 1.46. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

LDP 1.47. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

LDP 1.48. Des mesures doivent être prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulière des produits finis.

LDP 1.49. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel doivent être manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

LDP 1.50. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, doit être le plus court possible. Une durée limitée doit être fixée en fonction des conditions de stockage.

LDP 1.51. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre captant les micro-organismes doit être le plus bref possible. Une durée limite doit globalement être fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation.

LDP 1.52. La biocharge (contamination *microbienne*) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. L'absence de pyrogènes doit être contrôlée le cas échéant. Toutes les solutions, en particulier les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur un filtre captant les micro-organismes, si possible immédiatement avant le remplissage.

LDP 1.53. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte, scellés dans le mur, ou selon un autre système n'y introduisant pas plus de contaminants. Les gaz non combustibles doivent passer au travers d'un filtre captant les micro-organismes.

LDP 1.54. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée et la validation vérifiée à intervalles déterminés sur la base de résultats antérieurs ou lors de toute modification importante du procédé ou du matériel.

### **Stérilisation**

LDP 1.55. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à d'autres milieux que de simples solutions aqueuses ou huileuses. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être conforme aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

LDP 1.56. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et, le cas échéant, d'indicateurs biologiques qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

LDP 1.57. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. La conception du *procédé* doit garantir une bonne exposition au traitement.

LDP 1.58. Des schémas de chargement validés doivent être établis pour chaque méthode de stérilisation.

LDP 1.59. Les indicateurs biologiques ne doivent être considérés que comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant; leur qualité doit être vérifiée par la méthode des contrôles positifs. S'il en est fait usage, il convient de prendre toutes les précautions en vue d'éviter qu'ils soient à l'origine de contaminations microbiennes.

LDP 1.60. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires doit être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandes pour autoclave peuvent s'utiliser, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais ils ne garantissent pas la stérilité du lot.

LDP 1.61. Les résultats de chaque *cycle* de stérilisation doivent pouvoir être consultés. Ils doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

### ***Stérilisation par la chaleur***

LDP 1.62. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré sur un diagramme indiquant le temps et la température sur une échelle suffisamment grande ou par tout autre dispositif suffisamment juste et précis. La position des sondes permettant l'enregistrement et/ou le contrôle de la température doit être déterminée au cours de la validation; la température doit, s'il y a lieu, être contrôlée grâce à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit.

LDP 1.63. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne peuvent pas remplacer les contrôles physiques.

LDP 1.64. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

LDP 1.65. Après la phase de température élevée d'un cycle de stérilisation par la chaleur, il convient de prendre des précautions pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement doit être stérile, sauf s'il peut être démontré que tout récipient non étanche sera refusé.

### ***Chaleur humide***

LDP 1.66. La température et la pression doivent toutes deux être utilisées pour contrôler le processus. L'appareil de régulation doit normalement être indépendant de l'appareil de contrôle et des diagrammes d'enregistrement. Les systèmes de régulation et de contrôle automatiques doivent être validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes ***critiques*** du processus. Les défaillances du système ou du cycle de *stérilisation* doivent être enregistrées par le système et contrôlées par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température indépendants est comparée *en routine* à celle de l'enregistrement durant la période de stérilisation. Pour des stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre doit régulièrement subir des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.

LDP 1.67. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, doivent être emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge doit être en contact avec l'agent stérilisant, pendant le temps nécessaire et à la température requise.

LDP 1.68. La vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité convenable et ne doit pas contenir d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel à un risque de contamination.

### ***Chaleur sèche***

LDP 1.69. Le four doit comporter une circulation d'air dans la chambre et pouvoir maintenir une surpression pour empêcher la pénétration d'air non stérile. ***Tout air entrant*** doit passer sur un filtre HEPA. Lorsque la méthode doit permettre la destruction des pyrogènes, la validation doit comporter l'utilisation d'endotoxines.

### ***Stérilisation par irradiation***

LDP 1.70. La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation de produits sensibles à la chaleur. De nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, de sorte que cette méthode n'est acceptable que si l'absence d'effet nuisible a été démontrée expérimentalement. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas normalement une méthode acceptable de stérilisation.

LDP 1.71. La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, doivent être utilisés. Les dosimètres doivent être introduits dans la charge en nombre suffisant, et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'irradiateur. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils doivent être employés dans les limites de leur calibration. Les dosimètres doivent être lus peu de temps après leur exposition aux radiations.

LDP 1.72. Des indicateurs biologiques ne peuvent être utilisés que comme moyen de contrôle supplémentaire.

LDP 1.73. Les procédures de validation doivent montrer que les effets dus aux différences de densité des conditionnements ont été pris en considération.

LDP 1.74. Des procédures de manutention doivent permettre d'éviter les risques de substitution entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement doit porter un *indicateur radio-sensible* montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

LDP 1.75 La dose totale d'irradiation doit être administrée en un intervalle de temps prédéterminé.

### ***Stérilisation à l'oxyde d'éthylène***

LDP 1.76. Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles pour le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que les conditions et le temps prévu pour la *désorption* permettent d'abaisser les taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.

LDP 1.77. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel; des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des cristaux ou des

protéines déshydratées. La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.

LDP 1.78. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent être amenés à l'équilibre d'humidité et de température requis par la méthode. Le temps nécessaire à cet équilibre doit tenir compte de l'exigence inverse de diminuer le temps avant stérilisation.

LDP 1.79. Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue doit faire partie du dossier de lot.

LDP 1.80. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent comporter la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température doivent être enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

LDP 1.81. Après la stérilisation, la charge doit être stockée selon une méthode contrôlée et dans un endroit ventilé, pour favoriser l'élimination du gaz résiduel et des produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce procédé doit être validé.

### **Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final**

LDP 1.82. La filtration seule ne devrait pas être utilisée lorsqu'il est possible d'effectuer une stérilisation dans le récipient final. Parmi les méthodes actuellement disponibles, c'est la stérilisation à la chaleur humide qui doit être préférée. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou liquides peuvent être passés sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal de 0,22 microns (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, le filtrat étant recueilli dans un récipient stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager d'accroître l'efficacité de la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

LDP 1.83. La filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation, et une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant le remplissage, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être effectuée aussi près que possible du point de remplissage.

LDP 1.84. La libération de fibres par les filtres doit être minimale.

LDP 1.85. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après chaque usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de *diffusion ou de maintien en pression*. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent avoir été déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus ordinaire de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent être inscrits dans le



dossier de lot. L'intégrité des *événements* et des filtres à gaz situés en des points *critiques* doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

LDP 1.86. Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

LDP 1.87. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en libérant d'autres substances.

### **Dernières étapes de la fabrication**

LDP 1.88. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à **100%** à des essais démontrant leur intégrité. Des échantillons des autres récipients doivent être contrôlés selon des procédures appropriées destinées à vérifier leur intégrité.

LDP 1.89. Les récipients scellés sous vide doivent subir des essais pour montrer la permanence du vide après un délai approprié et prédéterminé.

LDP 1.90. Après le remplissage, les médicaments à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter toute contamination externe ou autre vice. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions convenables et déterminées de lumière et de fond. Les opérateurs effectuant ce contrôle doivent subir des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et avoir droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage doit être contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être consignés.

### **Contrôle de qualité**

LDP 1.91. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

LDP 1.92. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle de l'ensemble des étapes de fabrication.

LDP 1.93. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais ils doivent en particulier comporter des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage " à risques ", par exemple :

a) pour les produits qui ont été remplis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients remplis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque interruption de travail importante;

b) pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

# **LDP 2 Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques**

## **Principe**

La fabrication et la manutention de médicaments radiopharmaceutiques sont des opérations qui comportent des risques potentiels. Le type des radiations émises et les demi-vies des isotopes radioactifs sont des facteurs dont dépend le niveau de risque. Il convient d'accorder une attention particulière à la prévention de la contamination croisée, à l'absence de dissémination des contaminants radioactifs et à l'élimination des déchets. Pour de nombreux médicaments radiopharmaceutiques, il faut également tenir compte du fait que ce sont fréquemment des lots de petite taille qui sont fabriqués. En raison de leur demi-vie très courte, certains médicaments radiopharmaceutiques sont libérés avant que tous les essais de contrôle de la qualité soient terminés. Dans ce cas, l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité revêt une importance particulière.

## **Personnel**

LDP 2.1. Tout le personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) employé dans des zones de fabrication des produits radioactifs doit suivre une formation complémentaire adaptée à ce type de produits. Il doit notamment recevoir des informations détaillées et bénéficier d'une formation appropriée dans le domaine de la radioprotection.

## **Locaux et matériel**

LDP 2.2. Les produits radioactifs doivent être stockés, traités, emballés et contrôlés dans des locaux séparés destinés à cet effet. Le matériel utilisé pour la fabrication doit être réservé aux seuls produits radio-pharmaceutiques.

LDP 2.3. Afin de retenir les particules radioactives, il peut s'avérer nécessaire d'abaisser, par rapport aux zones environnantes, la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés à l'air. Il est toutefois nécessaire de toujours protéger le produit contre toute contamination ambiante.

LDP 2.4. Pour les produits stériles, la zone de travail ou les produits ou les récipients peuvent être exposés à l'air doit être conforme aux exigences figurant dans l'annexe relative aux médicaments stériles. Ceci peut être obtenu en prévoyant un flux d'air laminaire filtré sur filtre HEPA au niveau de la zone de travail et en installant des sas aux entrées de la zone. Des postes de travail totalement isolés peuvent répondre à ces exigences. Ils doivent être situés dans un environnement au minimum de classe D.

LDP 2.5. L'air extrait des zones de manipulation des produits radioactifs ne doit pas être recyclé ; les bouches d'évacuation d'air doivent être conçues pour éviter de contaminer l'environnement par des particules ou des gaz radioactifs. La

zone d'atmosphère contrôlée doit être équipée d'un système empêchant l'air extérieur d'y rentrer par les tuyauteries d'extraction en cas de non-fonctionnement du système d'extraction par exemple.

### **Production**

LDP 2.6. Il faut éviter de fabriquer simultanément plusieurs produits radioactifs à un même poste de travail afin de diminuer le risque de contamination croisée ou de substitution.

LDP 2.7. La validation du procédé, les contrôles en cours de fabrication et la surveillance des paramètres concernant les procédés de fabrication et l'environnement revêtent une importance particulière dans les cas où il faut décider de libérer ou de refuser un produit radiopharmaceutique avant l'achèvement de tous les contrôles.

### **Contrôle de la qualité**

LDP 2.8. Le fait que certains produits doivent être expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne suppriment pas l'obligation pour la Personne Qualifiée de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas, une procédure écrite doit préciser toutes les données relatives à la production et au contrôle de la qualité qui doivent être examinées avant l'expédition du lot. Une autre procédure doit également décrire les mesures à prendre par la Personne Qualifiée si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition.

LDP 2.9. Sauf indication contraire dans l'autorisation de mise sur le marché, des échantillons de référence doivent être conservés pour chaque lot.

### **Distribution et rappels**

LDP 2.10. Un registre détaillé de la distribution doit être tenu et des procédures décrivant les mesures à prendre pour stopper l'utilisation de produits défectueux doivent être établies. Il faut pouvoir démontrer que le système de rappel est opérationnel dans un délai très court..

# **LDP 3 Médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques**

## **Fabrication de prémélanges pour aliments médicamenteux**

Dans le cadre de cette annexe, on entend par :

– *aliment médicamenteux* tout mélange déjà préparé, constitué d'un ou de plusieurs médicaments et d'un ou de plusieurs aliments à usage vétérinaire, destiné à être mis sur le marché et à être administré à des animaux sans traitement supplémentaire, en raison de ses propriétés curatives, préventives ou d'autres propriétés médicamenteuses.

– *prémélange* pour aliments médicamenteux, tout médicament à usage vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

LDP 3.1. La fabrication de prémélanges pour aliments médicamenteux nécessite l'emploi de grandes quantités de produits végétaux susceptibles d'attirer des insectes et des rongeurs. Les locaux doivent être conçus, équipés et réalisés de manière à réduire ce risque au maximum (point 3.4) et ils doivent également faire l'objet d'un programme de lutte antiparasitaire régulière.

LDP 3.2. Etant donné l'importance du volume de poussière libéré au cours de la production du produit en vrac utilisé pour les préparations, il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et pour faciliter le nettoyage (paragraphe 3.14), par exemple en installant, dans la mesure du possible, des systèmes de transport hermétiques et d'extraction de poussières. L'installation de tels systèmes ne dispense cependant pas du nettoyage régulier des zones de production.

LDP 3.3. Les phases du procédé de fabrication qui sont susceptibles d'altérer de façon significative la stabilité du ou des principes actifs (par exemple l'utilisation de vapeur dans la fabrication de pastilles) doivent être menées de façon uniforme d'un lot à l'autre.

LDP 3.4. Il convient de fabriquer les prémélanges dans des zones spécifiques qui, dans la mesure du possible, ne font pas partie d'une usine pharmaceutique principale. Si ce n'est pas le cas, les zones de fabrication des prémélanges doivent être entourées d'une zone tampon servant à l'isoler en vue de réduire le risque de contamination des autres zones de fabrication.

## **Fabrication d'ectoparasitiques**

LDP 3.5. Par dérogation au point 3.6, la production et le conditionnement primaire d'ectoparasitiques à usage vétérinaire destinés à une application externe, qui sont des médicaments à usage vétérinaire et soumis à l'autorisation de mise sur le marché, sont autorisés par campagne et dans une zone spéciale réservée aux pesticides. Toutefois, la production d'autres catégories de

médicaments à usage vétérinaire ne devrait pas s'effectuer dans des zones de ce type.

LDP 3.6. Il convient d'employer des procédures de nettoyage adéquates et validées afin d'éviter les contaminations croisées, et de prendre des mesures qui garantissent la sécurité du stockage des médicaments à usage vétérinaire conformément aux dispositions prévues dans le guide.

### **Fabrication de médicaments vétérinaires contenant des pénicillines**

LDP 3.7. L'utilisation de pénicillines en médecine vétérinaire ne comporte pas le même risque d'hypersensibilité que chez l'homme. Bien que des incidents d'hypersensibilité aient été enregistrés chez le cheval et le chien, d'autres produits ont un effet toxique pour certaines espèces, comme les antibiotiques ionophores pour le cheval. Les exigences voulant que les produits de ce type soient fabriqués dans les locaux autonomes (point 3.6) peuvent, bien qu'il soit souhaitable de les respecter, être levées si les locaux sont exclusivement réservés à la fabrication de médicaments à usage vétérinaire. Il convient toutefois de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter les contaminations croisées ainsi que tout risque pour la sécurité de l'opérateur, conformément aux dispositions prévues dans le guide. Dans ce cas, les médicaments contenant des pénicillines doivent être fabriqués par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquats et validés.

### **Conservation d'échantillons (point 1.4 VIII et point 6.14)**

LDP 3.8. Vu le volume important de certains médicaments à usage vétérinaires dans leur emballage final, en particulier les prémélanges, il peut s'avérer impossible pour les fabricants de conserver des échantillons de chaque lot dans l'emballage final. Les fabricants doivent néanmoins faire en sorte que des échantillons d'une taille suffisante, représentatifs de chaque lot, soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues dans le guide.

LDP 3.9. Dans tous les cas, le conditionnement utilisé pour le stockage devra être constitué du même matériau que le conditionnement primaire du médicament commercialisé.

### **Médicaments stériles à usage vétérinaire**

LDP 3.10. Certains médicaments vétérinaires stérilisés dans leur récipient final peuvent, sous réserve d'acceptation par les autorités compétentes, être fabriqués dans une zone d'atmosphère contrôlée d'une classe inférieure à celle requise à l'annexe concernant les "préparations stériles", mais néanmoins dans un environnement de classe D, au moins.

# **LDP 4 Fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire**

## **Principe**

La fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire présente plusieurs caractéristiques qui doivent être prises en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'assurance de la qualité.

Etant donné le nombre des espèces animales et de leurs agents pathogènes, les médicaments fabriqués sont extrêmement variés, alors que le volume de fabrication est souvent faible ; c'est pourquoi les fabrications ont souvent lieu " par campagne ". En outre, la nature du procédé de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc.) oblige à assurer aux produits une protection particulière contre les contaminations et les contaminations croisées.

L'environnement doit également être protégé, en particulier lorsque la fabrication comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques.

Il convient enfin d'assurer au personnel une protection spécifique lorsque le procédé de fabrication nécessite l'utilisation d'agents pathogènes pour l'homme.

Ces facteurs, qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des médicaments immunologiques et aux limites des essais de contrôle de la qualité, spécialement pour le contrôle du produit fini, confèrent un rôle primordial au système d'assurance de la qualité. On n'insistera jamais trop sur la nécessité de maîtriser tous les aspects des BPF décrits ci-après ainsi que ceux qui sont soulignés dans le Guide. Il est particulièrement important que les données fournies par le contrôle des divers aspects des BPF (équipement, locaux, produit, etc.) soient rigoureusement évaluées et que des décisions éclairées soient et consignées.

## **Personnel**

LDP 4.1. Tout le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) employé dans des zones où sont fabriqués des produits immunologiques doit recevoir une formation en matière d'hygiène et de microbiologie et toutes les informations pertinentes dans ces domaines. Il convient également de lui assurer une formation complémentaire portant spécifiquement sur les produits avec lesquels il travaille.

LDP 4.2. Le personnel responsable doit avoir une formation en règle dans certains, ou dans la totalité, des domaines suivants : bactériologie, biologie, biométrie, chimie, immunologie, médecine, parasitologie, pharmacie, pharmacologie, virologie et médecine vétérinaire et doit également avoir les connaissances appropriées quant aux mesures de protection de l'environnement.

LDP 4.3. Le personnel doit être protégé contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés pour la production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont utilisés, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter toute contamination du personnel qui

travaille avec l'agent ou avec des animaux d'expérimentation. Le personnel doit, le cas échéant, être vacciné et soumis à un examen médical.

LDP 4.4. Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel leur servant de porteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.

LDP 4.5. Pour les produits immunologiques, les risques de contamination et de contamination croisée par le personnel sont particulièrement importants.

Les *contaminations* par le personnel doivent être évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production.

Les *contaminations croisées* par le personnel de production doivent être évitées par des dispositions et des procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à une autre sans avoir pris les mesures appropriées pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne doivent pas se déplacer d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux à une zone où d'autres produits ou organismes ont été manipulés. Dans les cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production doit respecter certaines mesures de décontamination clairement définies, comme le changement de vêtements et de chaussures et, si nécessaire, se doucher.

Si des organismes n'y ont pas été manipulés au cours d'opérations en circuit ouvert au cours des douze dernières heures, le personnel pénétrant dans une zone de confinement pour contrôler des cultures en récipients scellés et dont la surface est décontaminée n'est pas à considérer comme à risque de contamination, à moins que l'organisme en question ne soit qualifié d' " exotique " .

## **Locaux**

LDP 4.6. Les locaux doivent être conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement. Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.

LDP 4.7. Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement doit être adapté à la pathogénicité du micro-organisme et au fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques.

LDP 4.8. Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration, doivent être manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.

LDP 4.9. Les opérations en circuit ouvert et qui font intervenir des produits ou des composants qui ne sont plus stérilisés ultérieurement doivent être effectuées à l'intérieur d'un poste de travail placé sous flux d'air laminaire (classe A) ce dernier étant lui-même dans une zone de classe B.

LDP 4.10. Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et de diagnostic, etc), doivent être effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre les mesures de confinement et d'isolement appropriées. Le degré de confinement doit être en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Dès lors que des activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement doit être capable de maîtriser tous les risques de ce genre. Des conditions de confinement peuvent également être requises si des activités de contrôle de la qualité, ou d'autres, ont lieu à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production.

LDP 4.11. Les locaux de confinement doivent être faciles à désinfecter et posséder les caractéristiques suivantes :

- a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur ;
- b) une ventilation par de l'air en dépression. L'air doit être aspiré au travers de filtres HEPA et ne doit pas être remis en circulation ailleurs que dans la même zone et sous réserve d'effectuer une filtration supplémentaire à l'aide de filtres HEPA (cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en recirculation par les filtres HEPA de la zone). L'air peut cependant être recyclé d'une zone à une autre à condition qu'il passe par 2 filtres HEPA, l'intégrité du premier étant contrôlé en permanence, et que des mesures appropriées soient prises pour évacuer en toute sécurité l'air extrait en cas de défaillance de ce filtre;
- c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques doit être filtré à l'aide de deux filtres HEPA montés en série, et l'air provenant des zones de production ne doit pas être remis en circulation ;
- d) un système destiné à recueillir et à désinfecter les effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc. Les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux, doivent être, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés doivent être éliminés à l'aide d'une méthode ne présentant pas de danger ;
- e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas, équipés, le cas échéant, de lavabos et de douches. Le gradient de pression de l'air doit être tel qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni de risque de contamination des vêtements portés hors de la zone ;
- f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et



l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas doit permettre une décontamination de surface du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace.

g) dans de nombreux cas, un autoclave à double porte, en " barrière ", afin d'en retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.

LDP 4.12. Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires doivent être équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres systèmes appropriés qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps. Les vestiaires doivent recevoir de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et être équipés d'un système d'aspiration qui produise une circulation d'air appropriée indépendante de celle de la zone de travail.

Normalement, les sas destinés au matériel doivent être ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'admission d'air peuvent néanmoins être admis.

LDP 4.13. Les opérations de production, telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc. susceptibles d'être une source de contamination doivent être effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale doivent être manipulés avec des précautions appropriées.

LDP 4.14. Les zones de production où sont manipulées des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) doivent être autonomes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.

LDP 4.15. A l'exception des opérations de mélange et de remplissage consécutif, il convient de ne manipuler qu'un agent biologique à la fois dans une zone.

LDP 4.16. Les zones de production doivent être conçues de manière à permettre la désinfection entre les campagnes, à l'aide de méthodes validées.

LDP 4.17. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccords doivent également être stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccords peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire. Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccords doivent être validés pour les organismes utilisés. Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition qu'il n'y ait aucun risque de contamination croisée accidentelle. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences

particulières en matière de confinement doivent être placés dans des zones consacrées à ce genre de produits.

LDP 4.18. Les animaleries où sont placés les animaux destinés à la production, ou utilisés pour celle-ci, doivent être soumises aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou les zones d'atmosphère contrôlée et séparées des autres animaleries. Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour le contrôle de la qualité à l'aide d'un agent biologique pathogène doivent répondre aux conditions de confinement appropriées.

LDP 4.19. L'accès aux zones de fabrication doit être réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises doivent être affichées d'une manière appropriée.

LDP 4.20. La documentation relative aux locaux doit être facilement accessible et présentée dans un " dossier de référence du site ". Le terrain et les bâtiments où ont lieu la fabrication doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée (à l'aide de plans et d'explications écrites) pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits doit également être clairement indiquée. Les espèces animales installées dans l'animalerie ou ailleurs doivent être identifiées. Les activités effectuées sur les terrains voisins du site doivent également être mentionnées. Les plans des locaux des zones de confinement et des zones d'atmosphère contrôlée doivent contenir une description du système de ventilation mentionnant les arrivées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Il convient de préciser les gradients de pression contrôlés par un indicateur de pression.

## **Matériel**

LDP 4.21. Le matériel utilisé doit être conçu et réalisé de manière à répondre aux exigences particulières relatives à la fabrication de chaque produit. Avant d'être mis en service, le matériel doit être qualifié et validé. Il doit ensuite être entretenu et validé régulièrement.

LDP 4.22. Le matériel doit, le cas échéant, assurer un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique. Le matériel doit, le cas échéant être conçu et réalisé de manière à pouvoir être soit décontaminé soit stérilisé d'une manière facile et efficace.

LDP 4.23. Le matériel clos, utilisé pour assurer un confinement primaire de l'agent biologique, doit être conçu et réalisé de manière à éviter toute fuite et la formation de gouttelettes et d'aérosols. Les entrées et les sorties de gaz doivent être protégées pour assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants. L'introduction et le retrait de substances doivent avoir lieu à l'aide d'un système fermé stérilisable ou sous un flux d'air laminaire approprié.

LDP 4.24. Le matériel doit, si nécessaire, être stérilisé d'une manière appropriée avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur sèche pressurisée. Si la nature du matériel empêche d'utiliser une méthode de stérilisation à la vapeur, d'autres méthodes peuvent être acceptables. Il est important de ne négliger aucun élément de matériel isolé, comme les centrifugeuses de paillasse et les bains-marie.

Le matériel utilisé pour des étapes de purification, de séparation ou de concentration doit être stérilisé ou désinfecté au moins entre différents produits. Il convient d'étudier les conséquences des méthodes de stérilisation sur le fonctionnement du matériel dans le but de déterminer la durée de vie de ce dernier. Toutes les procédures de stérilisation doivent être validées.

LDP 4.25. Le matériel doit être conçu de manière à éviter tout mélange entre les différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres doivent être identifiés selon leur fonction. Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes et cellules, doivent être placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour différents types de cellules ou d'organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients. Les récipients de culture, etc. doivent être étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peuvent présenter des difficultés particulières et doivent faire l'objet d'une attention spéciale ; Le matériel destiné au stockage d'agents ou de produits biologiques doit être conçu ou utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés doivent être étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches. Les articles comme les lots de semence de cellules et d'organismes doivent être stockés dans des appareils spécifiques.

LDP 4.26. Des systèmes d'enregistrement ou d'alarme doivent, si nécessaire, équiper certains appareils, comme par exemple ceux qui nécessitent un contrôle de la température. Il convient de mettre en place un système d'entretien préventif accompagné d'une analyse des variations des données enregistrées dans le but d'éviter les pannes.

LDP 4.27. Le chargement des lyophilisateurs doit être effectué dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée appropriée. L'environnement immédiat des lyophilisateurs est contaminé lors de leur déchargement. C'est pour cette raison que la pièce d'atmosphère contrôlée où se trouve un lyophilisateur à sortie unique doit être décontaminée avant d'y introduire un nouveau lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne le même organisme. Les lyophilisateurs à deux portes doivent être stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée. Les lyophilisateurs doivent être stérilisés conformément au point 24. En cas de fabrication " par campagne ", ils doivent, au moins, être stérilisés après chaque campagne.

### **Animaux et animaleries**

LDP 4.28. Les animaleries doivent être séparées des autres aires de production et être conçues de manière appropriée.

LDP 4.29. L'état de santé des animaux utilisés pour la production doit être défini, contrôlé et consigné. Certains animaux doivent être traités conformément aux instructions données dans des monographies spécifiques (par exemple les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques).

LDP 4.30. Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués doivent faire l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler les risques éventuels.

### **Désinfection – Élimination des déchets**

LDP 4.31. La désinfection et l'élimination des déchets et des effluents peuvent revêtir une importance particulière lors de la fabrication de produits biologiques. C'est pourquoi il convient d'être extrêmement vigilant en ce qui concerne les procédures et le matériel destinés à éviter toute contamination de l'environnement ainsi que lors de leur validation ou de leur qualification.

### **Production**

LDP 4.32. Etant donné l'importance variété des produits, le nombre d'étapes que comporte souvent la fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire et la nature des processus biologiques concernés, il convient de respecter extrêmement soigneusement les procédures opérationnelles validées et les contrôles en cours de fabrication et de maintenir toutes les étapes de la production sous une surveillance constante. Il convient, en outre, d'accorder une attention particulière aux matières premières, aux milieux et à l'utilisation d'un système de lot de semence.

### ***Matières premières***

LDP 4.33. Des spécifications écrites doivent préciser clairement les caractéristiques appropriées des matières premières. Ces spécifications doivent contenir tous les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières. Les contrôles auxquels doivent être soumis les matières premières sont à inclure. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.

LDP 4.34. Les résultats des essais effectués sur les matières premières doivent être conformes aux spécifications. Si les essais sont longs (par exemple dans le cas des oeufs de poules exemptes d'organismes pathogènes spécifiques), il peut s'avérer nécessaire de traiter les matières premières avant de disposer des résultats des contrôles analytiques. Dans ce cas, le produit fini n'est pas libéré qu'à condition que les essais effectués sur les matières premières donnent des résultats satisfaisants.

LDP 4.35. Le système d'assurance de la qualité du fournisseur doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'évaluation d'une matière première d'origine et de l'étendue des essais requis pour le contrôle de la qualité.

LDP 4.36. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence doit être donnée si possible à une méthode de traitement par la chaleur. D'autres méthodes validées, comme l'irradiation peuvent, le cas échéant, être utilisées.

### ***Milieus***

LDP 4.37. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée doit être validée à l'avance d'une manière appropriée.

LDP 4.38. Les milieux doivent, de préférence, être stérilisés sur place ou " en ligne ". La méthode utilisée de préférence consiste en un traitement par la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs stériles doivent eux-mêmes être stériles.

### ***Système de lot de semence et de banque de cellules***

LDP 4.39. Afin d'éviter la dérive de certaines propriétés à la suite de la multiplication des sous-cultures ou après un grand nombre de générations, la production des médicaments immunologiques à usage vétérinaire à partir de culture de microbes, de cellules ou de tissus, ou par propagation dans des embryons et des animaux doit reposer sur un système de lots de semence ou de banques de cellules.

LDP 4.40. Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence ou la banque de cellules du produit fini doit être conforme au dossier d'autorisation de mise sur le marché.

LDP 4.41. Les lots de semence et les banques de cellules doivent être caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants doit être recherchée. Des critères d'acceptation seront établis pour les nouveaux lots de semence. Les lots de semence et les banques de cellules seront constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination ainsi que toute altération. Aucun autre matériel vivant ou infectieux (comme des virus ou des lignées cellulaires) ne doit être manipulés simultanément dans la même zone ou par la même personne au cours de la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules.

LDP 4.42. La constitution du lot de semence ou de la banque de cellules doit être effectué dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence ou la banque de cellules et, si possible, le personnel qui le (la) manipule ainsi que l'environnement extérieur.

LDP 4.43. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence doit faire l'objet d'une description complète. Il convient de prouver la stabilité et la reprise d'activité des semences et des cellules. Les récipients de stockage doivent être hermétiquement fermés, étiquetés d'une manière claire et

stockés à une température appropriée. Les conditions de stockage doivent être contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient doit être conservé.

LDP 4.44. Seul le personnel autorisé doit pouvoir manipuler les produits et ces manipulations doivent être effectuées sous la supervision d'une personne responsable. Les différents lots de semence ou banques de cellules seront stockés de manière à éviter les erreurs dues à des confusions ou les contaminations croisées. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules en plusieurs parties, lesquelles sont stockées dans différents endroits dans le but de réduire le risque de perte totale.

### ***Principes opérationnels***

LDP 4.45. Il faut éviter ou limiter la formation de gouttelettes et de mousse au cours des procédés de fabrication. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes doivent être effectuées dans des zones confinées ou dans des zones confinées à atmosphère contrôlée, afin d'éviter tout transfert d'organismes vivants. 46. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides et qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'organismes vivants. Il convient de disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé peut n'avoir été validé que vis-à-vis d'une de ces souches ou virus, à moins qu'il n'y ait des raisons de penser que leur résistance aux agents incriminés soit vraiment différente.

LDP 4.47. Les opérations qui comportent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou un produit doivent, si possible, être effectuées à l'intérieur de systèmes fermés pré-stérilisés. Si ce n'est pas possible, ces opérations doivent être effectuées sous la protection de postes de travail balayés par un flux d'air laminaire.

LDP 4.48. L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs, ou dans d'autres récipients, doit s'effectuer dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Avant d'ajouter les cultures, il faut s'assurer que les récipients sont correctement raccordés.

LDP 4.49. Le cas échéant, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices des récipients destinés à l'addition de substances ou au prélèvement d'échantillons et les dispositifs de raccordement (après connexion, avant d'admettre le produit et de nouveau avant de les déconnecter) doivent être stérilisés, de préférence par la vapeur. Les systèmes de raccordement doivent être stérilisés. après leur mise en place, avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés.

LDP 4.50. Le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre, doivent être désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement (voir point

47). La documentation se rapportant à un lot peut poser un problème particulier. Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des BPF doivent être introduits dans la zone ou la quitter. S'il apparaît qu'ils ont été contaminés par renversement d'un produit ou par aérosol, ou encore s'il s'agit d'organismes exotiques, les documents doivent être désinfectés de façon appropriée lors de leur passage par un sas ; les données peuvent aussi être transférées à l'extérieur de la zone par photocopie ou télécopie.

LDP 4.51. Les déchets solides et liquides, comme les débris qui restent après la récolte des oeufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, doivent être de préférence stérilisés ou désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'utilisation de tuyauteries peuvent se révéler utiles.

LDP 4.52. Les articles et le matériel qui pénètrent dans une salle de production, y compris la documentation, doivent être soigneusement contrôlés afin de s'assurer qu'ils ont tous trait à cette production. Un bilan comparatif entre les articles et le matériel qui pénètrent dans une pièce et ceux qui en sortent doit être réalisé afin d'éviter leur accumulation dans la pièce.

LDP 4.53. Les articles et le matériel thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée doivent passer par un autoclave ou un four à double entrée. Les articles et le matériel qui ne résistent pas à la chaleur doivent passer par un sas dont les portes sont munies d'un système de fermeture interactif, à l'intérieur duquel ils sont désinfectés. La stérilisation peut être effectuée ailleurs, à condition que les articles et le matériel soient recouverts d'un double emballage et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions appropriées.

LDP 4.54. Il convient de prendre des précautions visant à éviter toute contamination ou toute confusion au cours de l'incubation. Une procédure de nettoyage et de désinfection des étuves doit être formulée ; Les récipients et les étuves doivent être étiquetés soigneusement et clairement.

LDP 4.55. A l'exception des opérations de mélange et du remplissage consécutif (ou lors de l'utilisation de dispositifs de fabrication totalement fermés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant à l'intérieur d'une salle de production à un moment donné. Les salles de production doivent être correctement désinfectées entre plusieurs manipulations d'agents biologiques vivants différents.

LDP 4.56. Les produits doivent être inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante. Le mélange doit ensuite être transféré dans un second récipient stérile sauf si la taille et la forme du récipient permettent de le retourner et de l'agiter facilement de façon à mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et l'agent inactivant.

LDP 4.57. Il ne faut pas ouvrir les récipients contenant un produit inactivé, ni en prélever un échantillon, dans des zones où se trouvent des agents biologiques

vivants. Tout traitement ultérieur des produits inactivés doit avoir lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée de classe A-B ou dans une enceinte fermée réservée aux produits inactivés.

LDP 4.58. Il convient d'accorder une attention spéciale à la validation des méthodes de stérilisation, de désinfection, ainsi que d'élimination et d'inactivation des virus.

LDP 4.59. Le remplissage doit, si possible, être effectué le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant remplissage doivent être fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.

LDP 4.60. Un système doit assurer l'intégrité et la fermeture des récipients après le remplissage.

LDP 4.61. Les flacons qui contiennent les agents biologiques vivants doivent être fermés de manière à éviter la contamination par d'autres produits ou la fuite d'agents biologiques dans d'autres zones ou dans l'environnement extérieur.

LDP 4.62. Il peut, pour diverses raisons, s'écouler un certain temps entre le remplissage des récipients finals et les opérations d'étiquetage et de conditionnement. Des procédures doivent être spécifiées pour le stockage des récipients étiquetés, afin d'éviter toute confusion et d'assurer des conditions de stockage satisfaisantes. Il faut accorder une attention spéciale au stockage des produits thermosensibles et photosensibles. Les températures de stockage doivent être précisées.

LDP 4.63. Le rendement de la production doit être comparé, à chaque étape, avec le rendement attendu selon le procédé utilisé. Toute différence significative doit faire l'objet d'une investigation.

### **Contrôle de la qualité**

LDP 4.64. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments biologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'élimination virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent intervenir à un stade approprié de la production.

LDP 4.65. Il est parfois nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.

LDP 4.66. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être exigée.

LDP 4.67. La culture continue de produits biologiques est une pratique courante et il convient d'accorder une attention particulière aux exigences de ce type de méthode de production en termes de contrôle de la qualité.



# LDP 5 Fabrication des médicaments à base de plantes

## **Principe**

Compte tenu de la nature souvent complexe et variable, du nombre et de la faible teneur en principes actifs définis de beaucoup de médicaments à base de plantes, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance toute particulière.

## **Locaux**

### *Zones de stockage*

LDP 5.1. Les plantes à l'état brut doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit être bien ventilée et disposer d'un équipement de protection contre la pénétration d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de micro-organismes introduits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les contaminations croisées. Les récipients doivent être disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement.

LDP 5.2. Il convient d'accorder une attention particulière à la propreté et au bon entretien des zones de stockage particulièrement lorsqu'une grande quantité de poussière est produite.

LDP 5.3. Le stockage des plantes, extraits, teintures et autres produits peut réclamer des conditions particulières d'humidité, de température, et de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et vérifiées.

### *Zone de production*

LDP 5.4. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières telles que l'extraction d'air, l'utilisation de locaux spécifiques etc., doivent être prises en présence de dégagements de poussières dus à des opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et de transformation des plantes non traitées.

## **Documentation**

### *Spécifications pour les matières premières*

LDP 5.5. Outre les données décrites dans le guide général (chapitre 4, point 4.11), les spécifications des plantes utilisées comme matières premières doivent comporter :

– le nom botanique (avec, le cas échéant, le nom de l'auteur de la classification,

ex. Linné) ;

- les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine, et, le cas échéant, sur la culture, l'époque de la récolte, les méthodes de cueillette, les pesticides éventuellement utilisés, etc.) ;
- l'indication d'une utilisation totale ou partielle de la plante ;
- la description du système de séchage lorsque la plante achetée est sèche ;
- la description de la plante et ses caractéristiques macroscopiques et microscopiques ;
- les essais d'identification appropriés portant, le cas échéant, sur des composants actifs connus ou des marqueurs. Un spécimen authentique de référence doit être disponible en vue des essais d'identification ;
- la méthode de dosage, le cas échéant des constituants d'activité thérapeutique connue ou de marqueurs ;
- les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par les pesticides et les limites admises ;
- les essais visant à déterminer les contaminations fongiques et microbiennes, y compris les aflatoxines et les infestations parasitaires, et les limites admises ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques ainsi que les contaminants et les produits de falsification éventuels ;
- les essais de recherche de substances étrangères. Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique ou microbienne doit être documenté. Les spécifications comportant des données sur le traitement, les essais et les limites de résidus doivent être disponibles.

### ***Instructions relatives au traitement***

LDP 5.6. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part, décrire les différentes opérations que subit la plante à l'état brut, comme par exemple le séchage, le concassage et le criblage, et indiquer d'autre part le temps et les températures de la phase de séchage et les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments ou des particules. Elles doivent également contenir une description du tamisage de sécurité ou d'autres méthodes servant à éliminer les substances étrangères. Pour la production de préparations à base de drogues végétales, les instructions doivent comporter des indications relatives au véhicule ou au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées.

### ***Échantillonnage***

LDP 5.7. Comme la plante à l'état brut est constituée d'un mélange de plantes individuelles et qu'elle présente par conséquent une certaine hétérogénéité, l'échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant les connaissances nécessaires. Chaque lot doit être identifié par les documents qui s'y rapportent.

### **Contrôle de la qualité**

LDP 5.8. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent être spécialisées dans le domaine des médicaments à base de plantes pour pouvoir procéder aux essais d'identification, reconnaître les cas d'altération, relever la présence de développements fongiques, repérer les infestations, déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes non traitées, etc.

LDP 5.9. L'identité et la qualité des médicaments à base de plantes et des produits finis doivent être contrôlés en conformité avec la note explicative " Qualité des médicaments à base de plantes "

# LDP 6 Echantillonnage des Matières premières et articles de conditionnement

## Principe

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

*Note :*

*L'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 11 à 14) du guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cette annexe donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.*

## Personnel

LDP 6.1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :

- les plans d'échantillonnage,
- les procédures écrites d'échantillonnage,
- les techniques et le matériel de prélèvement,
- les risques de contamination croisée,
- les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles,
- l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
- l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

## Matières premières

LDP 6.2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. 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.

LDP 6.3. 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 de l'industrie pharmaceutique ;
- 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 dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- 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 peut 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.

LDP 6.4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

### **Articles de conditionnement**

LDP 6.5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaires ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

# **LDP 7 Fabrication de préparations pressurisées en aérosol**

## **Principe**

La fabrication de médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse requiert des dispositions particulières eu égard à la nature même de cette forme pharmaceutique. Elle doit se dérouler dans des conditions garantissant un degré de contamination microbienne et particulière faible. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le cas des suspensions, de l'homogénéité du produit est également importante.

## **Généralités**

LDP 7.1. Deux méthodes générales de fabrication et de remplissage sont actuellement utilisées :

a) le système à deux étapes (remplissage sous pression). Le principe actif est en suspension dans un propulseur à point d'ébullition élevé, la dose est introduite dans le récipient, la valve est sertie et le propulseur à point d'ébullition moins élevé est injecté par le tuyau de la valve afin d'obtenir le produit fini. La suspension du principe actif dans le propulseur est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation ;

b) le système à une étape (remplissage à froid). Le principe actif est mis en suspension dans un mélange de propulseurs et maintenu sous haute pression et/ou à basse température. La suspension est introduite directement dans le récipient en une seule opération.

## **Locaux et matériel**

LDP 7.2. La fabrication et le remplissage doivent être effectués, dans la mesure du possible, en système fermé.

LDP 7.3. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré et doit au minimum être conforme aux exigences de la classe d'air D; son accès doit se faire par des sas.

## **Production et contrôle de la qualité**

LDP 7.4. Les valves doseuses pour préparations pressurisées sont des articles dont la fabrication est plus complexe que celle de la plupart des autres accessoires pharmaceutiques. Les spécifications, l'échantillonnage et les essais doivent être adaptés à cette situation. L'audit du système d'assurance de la qualité chez le fabricant de valves revêt une importance particulière.

LDP 7.5. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquide ou gazeux) doivent être filtrés en vue de retenir les particules dont la taille est supérieure à 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant le remplissage.

LDP 7.6. Les récipients et les valves doivent être nettoyés selon une procédure validée conforme à la destination du produit pour garantir l'absence de contaminants, qu'ils soient d'origine microbiologique ou qu'il s'agisse d'auxiliaires de fabrication (par exemple des lubrifiants). Après le nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions doivent être prises en vue de ne pas introduire de contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients arrivant au niveau de la chaîne de remplissage doivent soit être propres, soit être nettoyés juste avant le remplissage.

LDP 7.7. Des précautions doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage pendant tout le processus.

LDP 7.8. Dans le cas d'une fabrication en deux étapes, il est indispensable de faire en sorte que les deux remplissages soient de poids corrects en vue d'obtenir la composition désirée. Dans ce but, le contrôle systématique du poids à chaque étape est souvent souhaitable.

LDP 7.9. Après le remplissage, des contrôles doivent permettre de garantir l'absence de fuite. Tout contrôle de fuite doit être effectué de façon à éviter le développement de contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.

# LDP 8 Systèmes informatisés

## Principe

L'introduction des systèmes informatisés dans les systèmes de fabrication comprenant le stockage, la distribution et le contrôle de la qualité n'enlève rien à l'obligation d'appliquer les principes figurant dans le guide. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit ou l'assurance de la qualité en soit affectée. Il faut tenir compte du risque de perdre certains aspects du système précédent en réduisant l'implication des opérateurs.

## Personnel

LDP 8.1. Il est essentiel de veiller à ce qu'il y ait une coopération étroite entre le personnel occupant les postes clés et le personnel chargé des systèmes informatisés. Les personnes assumant des responsabilités doivent recevoir une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation de systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité. Cela devrait garantir que la compétence appropriée est disponible et mise à profit pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de la validation, de l'installation et du fonctionnement des systèmes informatisés.

## Validation

LDP 8.2. Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit être considérée comme une partie de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique. Ce cycle comprend plusieurs étapes qui sont la planification, la définition, la programmation, les essais, la réception, la documentation, l'exploitation, le contrôle et les modifications.

## Système

LDP 8.3. Le matériel doit être installé dans un cadre approprié de sorte que des facteurs extérieurs ne puissent causer des interférences.

LDP 8.4. Une description écrite et détaillée du système doit être établie (éventuellement avec des diagrammes) et mise à jour régulièrement. Les principes, les objectifs, les mesures de sécurité et la portée du système, ainsi que les principales caractéristiques du fonctionnement de l'ordinateur et de son interaction avec d'autres systèmes et procédures devront être décrits.

LDP 8.5. Le logiciel est un composant primordial de tout système informatisé. L'utilisateur du logiciel doit prendre toutes les mesures qui peuvent être raisonnablement requises pour s'assurer que le logiciel a été produit conformément à un système d'assurance de la qualité.



LDP 8.6. Le cas échéant, le système doit comprendre des contrôles automatiques de la saisie et du traitement exact des données.

LDP 8.7. Avant sa mise en service, tout système informatisé doit être minutieusement contrôlé et jugé capable d'atteindre les objectifs fixés. S'il doit remplacer un système manuel, les deux doivent fonctionner en parallèle pendant un certain temps dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.

LDP 8.8. Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées. Afin d'éviter l'introduction non autorisée de données, les moyens les plus appropriés comprennent l'usage d'une clé, d'une carte d'accès ou d'un code personnel ou encore la limite d'accès aux terminaux. Il faut prévoir une procédure pour l'octroi, le retrait et le changement de l'autorisation d'introduire et de modifier les données, y compris pour la modification des mots de passe personnels. Il convient d'envisager des systèmes permettant l'enregistrement des tentatives d'accès de personnes non autorisées.

LDP 8.9. Lorsque des données importantes sont introduites manuellement (par exemple, le poids et le numéro du lot d'un ingrédient au cours d'une préparation), il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier l'exactitude de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.

LDP 8.10. Le système doit enregistrer l'identité des opérateurs qui introduisent ou confirment des données importantes. L'autorisation de modifier les données introduites doit être réservée à des personnes désignées nommément. Toute modification de données importantes doit être autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. Il convient d'envisager le système capable de produire un enregistrement complet de toutes les entrées et modifications ("audit trail" ou "piste d'audits").

LDP 8.11. Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en oeuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie du système concernée et doit être enregistrée. Toute modification doit être validée.

LDP 8.12. En vue d'un audit sur la qualité, il doit être possible d'obtenir des sorties en clair de données stockées électroniquement.

LDP 8.13. Les données doivent être protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires et ce conformément au point 4.9 du guide. Les données stockées doivent être contrôlées en vue de garantir leur accessibilité, leur stabilité et leur précision. Si des modifications de l'équipement informatique ou de ses programmes sont proposées, les contrôles susmentionnés doivent être effectués à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information.

LDP 8.14. Les données doivent être protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalles réguliers. Les données sauvegardées doivent être

stockées aussi longtemps que cela est nécessaire dans des emplacements séparés et sûrs.

LDP 8.15. Il convient de prévoir des mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes qui doivent être mis en oeuvre en cas de panne. Le temps nécessaire à la mise en place des mesures de remplacement doit être en rapport avec le degré d'urgence. A titre d'exemple, les données nécessaires aux rappels doivent être disponibles rapidement.

LDP 8.16. Les procédures à suivre en cas de défaillance ou d'arrêts doivent être définies et validées. Toutes les défaillances et les mesures prises pour y remédier doivent être enregistrées.

LDP 8.17. Une procédure doit être établie pour l'enregistrement et l'analyse des erreurs et pour leur correction.

LDP 8.18. Lorsqu'il est fait appel à une entreprise extérieure pour une prestation de service dans le domaine de l'informatique, il faut prévoir un accord formel précisant clairement les responsabilités de ce contractant (cf. chapitre 7).

LDP 8.19. Lorsque la libération des lots en vue de la vente ou de la distribution est effectuée au moyen d'un système informatisé, ce système devra être programmé de sorte que seule une Personne Qualifiée puisse libérer ces lots et que l'identité de celle-ci soit clairement relevée et enregistrée.

# LDP 9 Utilisation des rayonnements ionisants

*Note :*

*Le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.*

## **Introduction**

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments et le traitement des produits sanguins.

Il existe deux types de procédés d'irradiation : irradiation gamma provenant d'une source radioactive et l'irradiation par faisceau électronique de haute énergie (rayons bêta) provenant d'un accélérateur.

Irradiation gamma : deux modes de traitement distincts peuvent être employés :

i) Traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active.

ii) Traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule. Irradiation par faisceau électronique : un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui balaie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

## **Responsabilités**

LDP 9.1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant "pharmaceutique" ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation (sous-traitant) ; ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.

LDP 9.2. Le fabricant " pharmaceutique " est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose requise par le fabricant pharmaceutique.

LDP 9.3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

## **Dosimétrie**

LDP 9.4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.

LDP 9.5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.

LDP 9.6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.

LDP 9.7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure et le taux d'irradiation.

LDP 9.8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

## **Validation du procédé**

LDP 9.9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détail dans la note explicative sur « l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments ».

LDP 9.10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.

LDP 9.11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :

- a) description de l'emballage du produit ;
- b) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée ;
- c) la disposition des conteneurs pour irradiation autour de la source (traitement par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
- d) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit (et la méthode de dosimétrie de routine associée) ;

e) limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;

f) autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions, etc. Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit au moins inclure les points (e) et (f) de la description du procédé d'irradiation.

## **Essai de mise en service de l'installation**

### ***Généralités***

LDP 9.12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne de manière infaillible dans des limites prédéterminées lorsqu'elle est exploitée à la description du procédé. Dans le cadre de la présente annexe, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.

LDP 9.13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :

- a) Conception ;
- b) Répartition de la dose ;
- c) Documentation ;
- d) Exigence d'un nouvel essai de mise en service.

### ***Irradiateurs gamma***

#### **Conception**

LDP 9.14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :

- a) l'activité et la configuration de la source ;
- b) la distance entre la source et le conteneur ;
- c) la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeur ;
- d) la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.

LDP 9.15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.

LDP 9.16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre

d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

### **Répartition de la dose**

LDP 9.17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.

LDP 9.18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1m x 1m x 0,5 m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.

LDP 9.19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour des paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de chargement donnés.

LDP 9.20. Pour une répartition parfaite de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.

LDP 9.21. La dose observée minimale, mesurée par les dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise, doit être établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.

LDP 9.22. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants et être contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

## ***Irradiateurs par faisceau électronique***

### **Conception**

LDP 9.23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :

- a) les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;
- b) la vitesse du convoyeur ;
- c) la composition et la densité du produit ;
- d) la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit ;
- e) la distance qui sépare la fenêtre de sortie du récipient.

LDP 9.24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

### ***Contrôle de la répartition de la dose***

LDP 9.25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres doivent être placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette annexe.

LDP 9.26. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants, être contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

### ***Nouvel essai de mise en service***

LDP 9.27. Il doit être procédé à un nouvel essai de mise en service lorsqu'une modification apportée à l'irradiateur risque d'avoir une incidence sur la répartition de la dose reçue par le conteneur pour irradiation (par exemple le remplacement des barres de combustible). L'ampleur du nouvel essai dépend de l'importance de la modification survenue dans l'irradiateur ou de la charge effective. En cas de doute, il faut procéder à un nouvel essai de mise en service.

### **Locaux**

LDP 9.28. Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds. Toute éventuelle contamination des produits par des radionucléides émanant de la source doit être exclue.

## **Traitement**

LDP 9.29. Les récipients d'irradiation doivent être conditionnés conformément à (aux) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.

LDP 9.30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients doit être contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur doit avoir été établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.

LDP 9.31. Des détecteurs de rayonnements doivent servir à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne doivent pas constituer le seul moyen de différenciation utilisé ni servir à indiquer le bon déroulement des opérations.

LDP 9.32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traités dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.

LDP 9.33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire et l'opération doit se dérouler dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation doivent être notifiées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.

LDP 9.34. Les produits non irradiés doivent à tout moment être isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (31.) et la conception correcte des locaux (28.) contribuent notamment à cet objectif.

### ***Irradiateurs gamma***

LDP 9.35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres doivent être placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.

LDP 9.36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres doivent au moins être exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.

LDP 9.37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage doit être placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur doit être continuellement contrôlée et enregistrée.

LDP 9.38. Dans les modes de traitement par lots, les déplacements de la source et les temps d'exposition doivent être contrôlés et enregistrés pour chaque lot.

LDP 9.39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou la vitesse du convoyeur doivent pouvoir s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse doit être enregistrée et respectée.



### ***Irradiateurs par faisceau électronique***

LDP 9.40. Un dosimètre doit être placé sur chaque conteneur.

LDP 9.41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, lesdites variables doivent être contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

### **Documentation**

LDP 9.42. Les quantités de produits reçus, irradiés et expédiés doivent concorder entre eux et correspondre aux documents qui les accompagnent. Toute erreur doit être rapportée et comprise.

LDP 9.43. L'exploitant de l'installation d'irradiation doit certifier par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.

LDP 9.44. Des dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation doivent être vérifiés et signés par un responsable désigné puis conservés. L'exploitant de l'installation et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doivent convenir de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.

LDP 9.45. La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation doit être conservé pendant un an au-delà de la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

### **Contrôle microbiologique**

LDP 9.46. Le contrôle microbiologique doit être assuré sous la responsabilité du fabricant "pharmaceutique". Il peut inclure un contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué et un contrôle du produit préalable à l'irradiation comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

# **LDP 10 Fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques**

*La présente annexe porte spécifiquement sur les pratiques qui peuvent différer dans le cas des médicaments destinés à des essais cliniques, lesquels ne sont généralement pas fabriqués selon une technique courante établie et dont la caractérisation est parfois incomplète lors des premiers stades du développement clinique. Elle fournit également des indications concernant les commandes, l'expédition et les retours de médicaments destinés aux essais cliniques, qui s'articulent avec les notes explicatives de bonnes pratiques cliniques*

## **Gestion de la qualité**

LDP 10.1. Certains des procédés de production des médicaments destinés à des essais cliniques qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché peuvent ne pas faire l'objet d'une validation aussi poussée que dans le cas d'une production de routine. Pour les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation doit être du même niveau que celle exigée pour les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Les spécifications et les instructions de fabrication des produits peuvent varier au cours du développement. Cette complexité accrue des opérations de fabrication exige un système d'assurance de la qualité extrêmement efficace.

LDP 10.2. Le système d'assurance de la qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant doit être décrit dans des procédures écrites, gérées par le promoteur et tenant compte des principes de BPF appliqués aux médicaments destinés à des essais cliniques .

LDP 10.3. Les opérations de conditionnement et d'étiquetage sont souvent réalisées après la libération du produit vrac et conformément aux exigences spécifiques des différents essais. Ces opérations sont d'une importance capitale pour l'intégrité des essais cliniques. A cet égard, l'auto-inspection ou les audits indépendants visés dans les notes explicatives communautaires relatives aux bonnes pratiques cliniques ainsi qu'au paragraphe 9.2 du guide des BPF font partie intégrante du système d'assurance de la qualité.

## **Personnel**

LDP 10.4. Même s'il est probable que le personnel concerné soit en nombre réduit, il est nécessaire que certaines personnes soient chargées de la production et d'autres du contrôle de la qualité. Toutes les opérations de production doivent être réalisées sous le contrôle d'un responsable clairement identifié. Les membres du personnel chargés de la libération des médicaments destinés à des essais cliniques doivent posséder une formation appropriée en matière de systèmes de qualité, de BPF et d'exigences réglementaires spécifiques à ces

types de produits. Ils doivent être indépendants des membres du personnel responsables de la production.

### **Locaux et équipement**

LDP 10.5. Lors de la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques, il peut arriver que des produits différents soient traités simultanément dans les mêmes locaux, ce qui rend d'autant plus nécessaire des procédures appropriées pour minimiser tous les risques de contamination, y compris les possibilités de contamination croisée et de confusion sur les produits.

LDP 10.6. Pour les produits particuliers visés au paragraphe 3.6 du guide de BPF, la production " par campagne " plutôt que dans des locaux autonomes réservés à cet effet peut être acceptable. La toxicité des substances n'étant pas toujours parfaitement connue, le nettoyage revêt une importance particulière; il convient de tenir compte de la solubilité du produit et des excipients dans les divers solvants de nettoyage.

LDP 10.7. La validation des procédés de fabrication aseptique pose des problèmes particuliers lorsque les lots sont de petite taille : dans ce cas, le nombre d'unités remplies peut correspondre au nombre maximum rempli lors de la production. Le remplissage et la fermeture sont souvent des opérations manuelles très délicates du point de vue de la stérilité, et le contrôle du milieu ambiant doit faire l'objet d'une attention accrue.

### **Documentation**

LDP 10.8. Les spécifications (relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement primaire, aux produits intermédiaires, aux produits vrac et aux produits finis), les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement peuvent être modifiées au fur et à mesure du développement du produit. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie usuellement utilisée, des exigences réglementaires et de celles imposées par la pharmacopée, et doit faire référence à la version antérieure pour permettre de retrouver le document précédent. La justification des modifications doit être consignée.

LDP 10.9. Les originaux de la formule de fabrication et des instructions de fabrication ne sont pas indispensables, mais chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement doit faire l'objet d'instructions écrites et de comptes rendus clairs et adéquats. Les comptes rendus sont particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents qui devront être utilisés lors de la fabrication de routine .

LDP 10.10. Les dossiers de fabrication de lot doivent être conservés pendant au moins deux ans après la fin de l'essai clinique ou son interruption officielle, ou conformément aux exigences réglementaires applicables.

### ***Commande***

LDP 10.11. La commande peut concerner la fabrication et/ou le conditionnement d'un certain nombre d'unités et/ou leur expédition. Seul le promoteur peut passer commande au fabricant d'un médicament destiné à des essais cliniques. Cette commande doit être formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit avoir été approuvée officiellement et doit faire référence au dossier approuvé de spécification du produit.

### ***Dossier de spécification du médicament***

LDP 10.12. Toutes les informations nécessaires à la rédaction des instructions détaillées concernant la fabrication, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots, les conditions de stockage et/ou d'expédition doivent être consignées dans un dossier de spécification du médicament. Ce dossier doit être constamment mis à jour et doit faire référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document

### ***Formule de fabrication et instructions de fabrication***

LDP 10.13. Toute modification doit être apportée selon une procédure écrite qui doit envisager toutes les conséquences de cette modification sur les plans de la stabilité et de la bioéquivalence. Les modifications doivent être autorisées par une personne responsable et doivent être clairement consignées.

### ***Instructions de conditionnement***

LDP 10.14. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments destinés à des essais cliniques sont probablement plus complexes et davantage sources d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que dans le cas des produits commercialisés, lorsque des étiquettes " masquées " sont utilisées. Les procédures de surveillance telles que la comparaison des étiquettes, le vide de chaîne, etc., et les contrôles indépendants effectués par le personnel chargé du contrôle de la qualité doivent être renforcés en conséquence.

LDP 10.15. Les médicaments destinés à des essais cliniques doivent être conditionnés individuellement pour chaque patient participant à l'essai clinique. Les instructions de conditionnement sont basées sur la commande. Contrairement à ce qui se passe lors de la fabrication à grande échelle de spécialités pharmaceutiques, les lots de médicaments destinés à des essais cliniques peuvent être subdivisés en différents lots de conditionnement et conditionnés en plusieurs opérations sur une période donnée.

LDP 10.16. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement; il doit tenir également compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi à la fin du processus de conditionnement et d'étiquetage.

### ***Instructions d'étiquetage***

LDP 10.17. Les informations suivantes doivent figurer sur les étiquettes :

- a) le nom du promoteur ;
- b) la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la posologie (ainsi que le nom/identification du produit et son dosage/activité dans le cas d'un essai conduit en ouvert) ;
- c) le numéro de lot et/ou code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- d) le numéro d'identification du sujet participant à l'essai, le cas échéant ;
- e) le mode d'emploi ;
- f) la mention “ médicament pour essai clinique ” ;
- g) le nom de l'investigateur (s'il ne figure pas, sous forme de code, dans le code de référence de l'essai) ;
- h) un code de référence de l'essai, permettant d'identifier le site d'essai et l'investigateur ;
- i) les conditions de stockage.
- j) la période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de contrôle suivant le cas, exprimée en mois/année) ;
- k) la mention “ conserver hors de portée des enfants ”;

Le conditionnement extérieur peut comporter des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées, ainsi que la mention “ Prière de retourner les conditionnements vides et les produits non utilisés ”. Le cas échéant, des informations supplémentaires telles que mises en garde et instructions de manipulation peuvent figurer, conformément à la commande. Un exemplaire de chaque type d'étiquette doit être conservé dans le dossier du lot.

LDP 10.18. Si les renseignements visés au paragraphe 17 points a à k figurent sur le conditionnement extérieur, les informations énumérées au paragraphe 17 points a à f doivent apparaître sur l'emballage primaire.

LDP 10.19. Si le conditionnement extérieur comporte les indications mentionnées au paragraphe 17 points a à k et que l'emballage primaire se présente sous forme de blisters ou de petites unités de conditionnement telles que des ampoules, sur lesquels ne peuvent figurer les informations mentionnées au paragraphe 17 points a à f, l'emballage primaire doit au moins comporter les renseignements visés au paragraphe 17 points a, c et d, ainsi que la voie d'administration dans le cas des ampoules.

LDP 10.20. En cas de prolongation de la période d'utilisation, une étiquette supplémentaire doit être apposée sur le médicament destiné à des essais cliniques. Cette étiquette supplémentaire doit indiquer la nouvelle période d'utilisation et rappeler le numéro de lot. L'étiquette peut recouvrir l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial, pour des raisons de contrôle de la qualité. Cette opération peut être effectuée sur le site par le(s) moniteur(s) de l'essai clinique ou par le pharmacien du site d'essai, conformément aux procédures

opératoires standard et spécifiques et en sous-traitance, le cas échéant. L'opération doit être contrôlée par une deuxième personne. Des éléments attestant cet étiquetage supplémentaire doivent figurer dans la documentation relative à l'essai ainsi que dans les dossiers de lots.

### ***Dossiers de fabrication et de conditionnement de lot***

LDP 10.21. Les dossiers de fabrication et de conditionnement de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées doivent figurer dans ces dossiers.

## **Production**

### ***Matières premières***

LDP 10.22. L'homogénéité de la production peut être influencée par la qualité des matières premières. En conséquence, les propriétés physiques et chimiques de ces dernières doivent être définies, consignées dans les spécifications s'y rapportant et contrôlées. Les spécifications relatives aux principes actifs doivent être aussi complètes que possible, en fonction de l'état des connaissances. Les spécifications concernant les principes actifs et celles relatives aux excipients doivent être réévaluées périodiquement au cours du développement et mises à jour si nécessaire.

LDP 10.23. Des informations détaillées doivent être disponibles concernant la qualité des principes actifs et excipients, afin de permettre la détection de variations de la production et, le cas échéant, la prise en compte de ces dernières.

### ***Opérations de fabrication***

LDP 10.24. Pendant la phase de développement, des procédures validées ne sont pas toujours disponibles et il est alors difficile de connaître à l'avance les paramètres déterminants et les contrôles en cours de fabrication qui permettraient de les maîtriser. Dans de tels cas, il est généralement possible de déduire de l'expérience de produits analogues des paramètres de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Les responsables doivent faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production.

LDP 10.25. Le bilan comparatif est un élément essentiel du contrôle des opérations de fabrication. Les rendements réels et théoriques doivent être comparés et tout écart anormal doit être analysé.

LDP 10.26. Le cas échéant, l'élimination/inactivation des virus et/ou d'autres impuretés d'origine biologique doit être au moins aussi poussée que pour les médicaments pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. Les procédures

de nettoyage doivent être très rigoureuses et tenir compte du fait que la toxicité du médicament à l'étude n'est pas totalement connue. Lorsque que certains procédés tels que le mélange n'ont pas été validés, des contrôles de qualité supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires.

### ***Principes applicables au médicament de comparaison***

LDP 10.27. Dans les études dans lesquelles un médicament destiné à des essais cliniques est comparé à un médicament commercialisé, il faut veiller à garantir l'intégrité et la qualité du produit de comparaison (forme pharmaceutique finale, articles de conditionnement, conditions de stockage, etc.). Si le produit doit subir des modifications importantes, des données doivent être disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

LDP 10.28. Dans la mesure où la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine a été déterminée pour le médicament conditionné dans cet emballage particulier et peut ne pas être valable si le produit a été reconditionné dans un récipient différent, il appartient au promoteur de déterminer, en fonction de la nature du produit, des caractéristiques du récipient et des conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis, la date limite d'utilisation qui devra figurer sur l'étiquette. Cette date ne doit pas être postérieure à la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine. En l'absence de données concernant la stabilité ou si la stabilité n'est pas suivie durant l'essai clinique, cette date ne doit pas excéder 25 % du laps de temps séparant la date de reconditionnement de la date de péremption figurant sur l'emballage vrac original du fabricant, ou une période de six mois à compter de la date de reconditionnement du médicament, la date la plus proche étant retenue.

### ***Code de randomisation***

LDP 10.29. Des procédures doivent décrire les modes d'obtention, d'élaboration, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments destinés à des essais cliniques.

### ***Opérations de mise en insu (procédure en aveugle)***

LDP 10.30. Un système doit être mis en place pour permettre l'identification correcte des médicaments dont l'utilisation est prévue en insu. Ce système, ainsi que le code de randomisation et la liste de randomisation doivent permettre d'identifier convenablement le produit et de retrouver les codes et le numéro de lot qui lui ont été attribués avant l'opération de mise en insu.

LDP 10.31 Des échantillons des médicaments destinés à des essais cliniques en insu doivent être conservés.

## **Contrôle de la qualité**

LDP 10.32. Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les essais portant sur le produit final sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit.

LDP 10.33. Le contrôle de la qualité doit en particulier porter sur le respect des spécifications qui influencent l'efficacité des médicaments, à savoir :

- exactitude de la dose thérapeutique ou unitaire : homogénéité, uniformité du contenu ;

- libération des principes actifs : solubilité, temps de dissolution, etc. ;

- évaluation de la stabilité, si nécessaire en conditions d'essai accéléré et avec contraintes; détermination des conditions préliminaires de stockage et de la durée de conservation du médicament. Si nécessaire, le contrôle de la qualité doit également vérifier les similitudes d'apparence, d'odeur et de goût des médicaments Amasqués..

LDP 10.34. Des échantillons de chaque lot du produit doivent être conservés, sous la responsabilité du fabricant ou de l'importateur qui a libéré le lot. Ces échantillons doivent être conservés dans le conditionnement primaire utilisé pour l'étude ou dans un conditionnement vrac adapté, pendant au moins un an au delà de la date de péremption ou deux ans après la fin de l'essai clinique, la période la plus longue étant retenue. Si l'échantillon n'est pas stocké dans le conditionnement utilisé pour l'étude, des données de stabilité doivent être fournies pour justifier la durée de conservation dans le conditionnement utilisé.

## **Libération des lots**

LDP 10.35. La libération des produits se fait souvent en deux étapes, avant et après le conditionnement final :

- évaluation du produit vrac : elle doit porter sur tous les facteurs pertinents, y compris sur les conditions de production, sur les résultats des contrôles en cours de fabrication, sur les documents relatifs à la fabrication et sur la conformité au dossier de spécification du produit et à la commande;

- évaluation du produit fini : elle doit porter, en plus de l'évaluation du produit vrac, sur tous les facteurs pertinents, notamment sur les conditions de conditionnement, sur les résultats des contrôles en cours de fabrication, sur les documents relatifs au conditionnement et sur la conformité au dossier de spécification du produit et à la commande.

## **Fabrication et analyse en sous-traitance**

LDP 10.36. Le contrat doit clairement indiquer, entre autres dispositions, que les médicaments doivent être utilisés dans le cadre d'essais cliniques. Il doit y avoir une étroite coopération entre les parties contractantes.



## **Réclamations**

LDP 10.37. Les conclusions de toute enquête menée à la suite d'une réclamation doivent faire l'objet d'une discussion entre le fabricant et le promoteur (s'ils sont distincts) ou entre la personne responsable de la fabrication et les responsables de l'essai clinique correspondant, afin d'évaluer toute répercussion potentielle sur l'essai et sur le développement du médicament.

## **Rappels et retours**

LDP 10.38. Des procédures doivent être mise en place pour récupérer les médicaments destinés à des essais cliniques et consigner ces opérations (par exemple, rappels de produits défectueux, retours de médicaments après achèvement des essais cliniques, retours de produits périmés). Ces procédures doivent être connues du promoteur, de l'investigateur et du moniteur, en plus de la ou des personnes responsables des rappels.

## **Expédition – Retours – Destruction**

LDP 10.39. L'expédition, le retour et la destruction des médicaments non utilisés doivent être effectués selon des procédures écrites.

### ***Expédition***

LDP 10.40. Les médicaments destinés à des essais cliniques sont expédiés conformément aux instructions données par le promoteur dans la demande d'expédition.

LDP 10.41. Les médicaments destinés à des essais cliniques ne sont envoyés à un investigateur qu'après une procédure de libération en deux étapes : libération du produit après contrôle de la qualité (" feu vert technique ") et autorisation d'utiliser le produit, accordée par le promoteur (" feu vert réglementaire "). Ces deux libérations doivent être consignées et les documents en attestant conservés.

LDP 10.42. Le conditionnement doit permettre la conservation du médicament en bon état durant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération intempestive du conditionnement extérieur au cours du transport doit être immédiatement repérable.

LDP 10.43. Le promoteur doit veiller à ce que les médicaments expédiés arrivent dans les conditions requises et à ce que le bon destinataire en accuse réception.

LDP 10.44. Un inventaire détaillé des expéditions effectuées par le fabricant doit être établi. Cet inventaire doit en particulier comporter l'identification des destinataires.

LDP 10.45. Les transferts de médicaments destinés à des essais cliniques d'un site d'essai à un autre doivent rester exceptionnels et ne doivent être autorisés que dans le cas de produits très onéreux, de produits dont une quantité limitée est disponible pour des essais clinique ou en cas d'urgence. Ces transferts doivent faire l'objet de procédures opératoires standard établissant une

distinction entre les lieux de stockage du produit à transférer (entrepôt, sous le contrôle du promoteur, pharmacie d'un site d'essai ou locaux de l'investigateur). Si le médicament transféré a été stocké par l'investigateur et non à la pharmacie, des précautions et des contrôles appropriés doivent être envisagés avant utilisation sur un autre site d'essai. Dans la plupart des cas, le médicament devra être retourné au promoteur pour un ré-étiquetage et de nouveaux essais complets de conformité aux spécifications du produit fini, afin de vérifier qu'il est toujours adapté à l'usage prévu et qu'il peut bénéficier d'une nouvelle libération.

### ***Retours***

LDP 10.46. Les médicaments destinés à des essais cliniques doivent être retournés dans des conditions convenues, définies par le promoteur, spécifiées dans des procédures écrites et approuvées par les membres autorisés du personnel.

LDP 10.47. Les médicaments destinés à des essais cliniques retournés doivent être clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet. Des inventaires des médicaments retournés doivent être établis et conservés.

### ***Destruction***

LDP 10.48. Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments destinés à des essais cliniques non utilisés. Le fabricant ne peut procéder à la destruction de médicaments destinés à des essais cliniques sans l'accord écrit préalable du promoteur.

LDP 10.49. Le compte rendu des opérations de destruction doit être établi de manière à rendre compte de toutes les opérations. Ces comptes rendus doivent être conservés par le promoteur. La destruction ne devrait intervenir qu'après l'achèvement de l'essai clinique et la rédaction du rapport final.

LDP 10.50. Si le fabricant est invité à détruire les médicaments, il doit fournir un certificat ou une attestation de destruction au promoteur. Ces documents doivent clairement identifier les lots et/ou le nombre de patients concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

# **LDP 11 Fabrication des liquides, crèmes et pommades**

## **Principe**

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour éviter tout type de contamination.

## **Locaux et matériel**

LDP 11.1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré.

LDP 11.2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus s'accumulent et contribuent à la prolifération microbienne.

LDP 11.3. L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau choisi pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

## **Production**

LDP 11.4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.

LDP 11.5. La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.

LDP 11.6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.

LDP 11.7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air.

LDP 11.8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions, etc. au cours du remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de remplissage, après chaque interruption et à la fin du processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité.

LDP 11.9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.