

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix - Travail - Patrie

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

SECRETARIAT GÉNÉRAL

DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MÉDICAMENT

REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

SECRETARIAT GENERAL

DEPARTMENT OF PHARMACY AND DRUGS

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Décembre 2011



SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
PREFACE	6
DECISION DU 4 JUIN 2009 RENDANT PUBLIQUES AU CAMEROUN LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES	7
REMERCIEMENTS	8
ABREVIATIONS	9
GLOSSAIRE	10
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITE	23
<i>PRINCIPE</i>	23
<i>ASSURANCE QUALITE</i>	23
<i>LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS (BPF)</i>	24
<i>CONTRÔLE DE LA QUALITE</i>	25
<i>REVUE DE LA QUALITE DES PRODUITS</i>	26
CHAPITRE 2 : PERSONNEL	29
<i>PRINCIPE</i>	29
<i>GENERALITES</i>	29
<i>LES POSTES CLES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</i>	29
<i>FORMATION</i>	31
<i>HYGIENE DU PERSONNEL</i>	31
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATERIEL	33
<i>PRINCIPE</i>	33
<i>LOCAUX</i>	33
<i>GENERALITES</i>	33
<i>ZONES DE PRODUCTION</i>	33
<i>ZONES DE STOCKAGE</i>	35
<i>ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITE</i>	35
<i>ZONES ANNEXES</i>	36
<i>MATERIEL</i>	36



CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION :	37
PRINCIPE	37
GENERALITES	37
DOCUMENTS A CONSERVER	38
TYPES DE DOCUMENTS	38
Les spécifications	38
Les procédés de fabrication	38
Les procédures	38
Les relevés, comptes rendus ou enregistrements	38
DESCRIPTIFS DES DOCUMENTS	38
Réception et enregistrement des matières premières de fabrication	38
Dossier de fabrication de lot	39
Dossier de conditionnement de lot	39
Dossier de contrôle	39
CHAPITRE 5 : PRODUCTION	41
PRINCIPE	41
GENERALITES	41
PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA FABRICATION	42
VALIDATION	43
MATIERES PREMIERES	44
OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC	45
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	46
OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT	47
PRODUITS FINIS	47
PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES	48
CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITE	49
PRINCIPE	49
GENERALITES	49
BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITE	50
Documents	50
Echantillonnage	51
Contrôle	52
CHAPITRE 7 : FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE	55
PRINCIPE	55
GENERALITES	55



LE DONNEUR D'ORDRE	55
LE SOUS-TRAITANT	56
LE CONTRAT	56
CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS	59
PRINCIPE	59
RECLAMATIONS	59
RAPPELS	60
CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	61
PRINCIPE	61
<u>LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES</u>	62
CHAPITRE 1 : FABRICATION DE MEDICAMENTS STERILES	62
PRINCIPE	62
REGLEMENTATION	62
GENERALITES	62
Normes environnementales de base pour la fabrication des produits stériles	63
Exigences relatives à la classe environnementale	65
Médicaments soumis à une stérilisation en phase terminale	65
Médicaments non soumis à la stérilisation en phase terminale	66
Médicaments non soumis à la filtration ou à la stérilisation en phase terminale	67
Autres moyens de stérilisation	67
PERSONNEL	67
LOCAUX	69
MATERIEL	70
SYSTEMES DE TRAITEMENT DE L'EAU	71
DESINFECTION	73
PRODUCTION	74
1. Stérilisation par la chaleur :	76
2. Stérilisation par la chaleur humide :	76
3. Stérilisation par la chaleur sèche :	77
4. Stérilisation par irradiation :	77
5. Stérilisation à l'oxyde d'éthylène :	78
DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION	78
CONTRÔLE DE QUALITE	79



CHAPITRE II. LIQUIDES, CREMES ET POMMADES	81
PRINCIPE	81
LOCAUX ET MATERIEL	81
PRODUCTION	81
 CHAPITRE III. ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	83
PRINCIPE	83
PERSONNEL	83
MATIERES PREMIERES	83
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	84
 CHAPITRE IV. FABRICATION DES MEDICAMENTS À BASE DE PLANTES	85
PRINCIPE	85
LOCAUX	85
Zones de stockage	85
Zone de production	85
DOCUMENTATION	86
Spécifications pour les matières premières	86
Instructions relatives au traitement	86
ECHANTILLONNAGE	87
CONTRÔLE DE LA QUALITE	87
 CHAPITRE V. FABRICATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS	89
PRINCIPE	89
GESTION DE LA QUALITE	89
LOCAUX ET MATERIEL	90
COLLECTE DE SANG ET DE PLASMA	90
TRACABILITE ET MESURES POST-COLLECTE	91
PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITE	91
CONSERVATION DES ECHANTILLONS	92
ELIMINATION DU SANG, DU PLASMA OU DES INTERMEDIAIRES REJETES	92



PREFACE

La question de l'évaluation de la qualité des médicaments entrant dans le commerce international a été soulevée de façon récurrente à l'Assemblée Mondiale de la Santé, où les pays en développement ont souvent fait état de leur préoccupation concernant les produits pharmaceutiques dont la qualité se situe en dessous des normes. Ces discussions ont abouti à des résolutions invitant tous les Etats Membres de l'OMS à soumettre les médicaments destinés à l'exportation aux mêmes contrôles que ceux mis en vente dans le pays d'origine. Cependant, la nécessité de disposer de normes nationales a conduit les Etats Membres à demander en 1967 à l'OMS de formuler un texte sur les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fondées sur le concept selon lequel la qualité doit être intégrée au produit et, la responsabilité doit en être assurée par le fabricant lui-même.

Une résolution de la 22^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé en 1969 invitait les Etats Membres à adopter « les Règles de Bonnes Pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité ». Cette publication a depuis lors subi de nombreuses révisions.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication énoncent des principes et des propositions de caractère général qu'il convient d'adapter et d'appliquer à chaque cas particulier. Elles fournissent aux Autorités Nationales de Réglementation Pharmaceutique et aux fabricants, des indications détaillées sur des aspects importants de la fabrication des médicaments tels que le personnel, le matériel, l'hygiène, les matières premières, les opérations de fabrication, l'étiquetage, l'emballage, le système de contrôle de la qualité, l'auto-inspection, les dossiers de distribution, les plaintes et les notifications de réactions indésirables.

La présente version, qui constitue la toute première édition des BPF au Cameroun a été élaborée par des experts nationaux en s'inspirant du Guide de l'OMS, et des BPF d'autres pays.

Il s'agit d'un support essentiel pour la formation du personnel intervenant dans la fabrication, la réglementation et l'inspection des unités de fabrication des produits pharmaceutiques.

Son utilisation appropriée par les professionnels garantit que les médicaments sont toujours fabriqués et contrôlés conformément aux normes de qualité applicables à leur utilisation prévue, comme l'exige l'Autorisation de Mise sur le Marché./-

YAOUNDE, 03 JUIN. 2009

LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE



DECISION N° 0529 D/MINSANTE/SG/DPM DU 08 JUIN. 2009
rendant publiques au Cameroun les Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits
Pharmaceutiques.-

LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE,

- VU la Constitution de la République du Cameroun ;
VU La Loi N°90 /035 du 10 août 1990 portant exercice et organisation de la profession de Pharmacien ;
VU Le Décret N° 92-261-PM du 17 juillet 1992 fixant les modalités d'application de certaines dispositions de la Loi 90/035 du 10 août 1990 portant exercice et organisation de la profession de Pharmacien ;
VU le Décret n° 2002/209 du 19 août 2002 portant organisation du Ministère de la Santé Publique ;
VU le Décret n°2007/268 du 07 septembre 2007 modifiant et complétant certaines dispositions du décret n°2004/320 du 08 décembre 2004 portant organisation du Gouvernement ;
VU le Décret n° 2004/321 du 08 décembre 2004 portant nomination d'un Premier Ministre, Chef du Gouvernement ;
VU le Décret n°2004/322 du 08 décembre 2004 portant formation du Gouvernement, modifié par le décret 2006/308 du 22 septembre 2006 portant réaménagement du Gouvernement ;
VU le Décret n°2007/269 du 07 septembre 2007 portant réaménagement du Gouvernement ;
VU l'Arrêté N° 114 du 19 octobre 1988 modifiant certaines dispositions de l'Arrêté N°22 du 11 septembre 1981 portant réglementation des sociétés pharmaceutiques ;
Considérant les nécessités de service ;

DECIDE :

Article 1^{er} : La présente décision rend publiques au Cameroun, les Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques en annexe ci-jointe.

Article 2 : Les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent à tous les établissements de fabrication des produits pharmaceutiques agréés au Cameroun et effectuant l'une ou l'ensemble des opérations décrites dans le Guide.

Article 3 : L'Inspecteur Général des Services Pharmaceutiques, le Directeur de la Pharmacie et du Médicament, les Délégués Régionaux de la Santé Publique, le Président de l'Ordre National des Pharmaciens, les Directeurs des établissements pharmaceutiques de fabrication sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'application et de la mise en œuvre de la présente décision qui sera enregistrée, publiée puis communiquée partout en français et en anglais. /-

Ampliations :

- MINSANTE/CAB
- SESP/CAB
- SG
- IGSA/IGSMP/IGSP
- Tout Directeur et assimilé
- DRSP (10)
- P/CNOP BP 135 Ydé
- Tout fabricant
- ARCHIVES/CHRONO

Yaoundé, le 08 JUIN. 2009

Le Ministre de la Santé Publique



André MAMA FOUA

REMERCIEMENTS

Le présent document est le fruit d'une réflexion menée au sein d'un groupe de travail mis en place par Monsieur le Ministre de la Santé Publique pour élaborer les Guides de Bonnes Pratiques de fabrication, de distribution en gros et en officine.

Le Ministère de la Santé Publique tient à ce titre à exprimer particulièrement ses remerciements à tous les membres de ce groupe de travail qui était présidé par le **Dr NDO Jean-Rollin Bertrand**, Directeur de la Pharmacie et du Médicament. Il s'agit de : **Dr MASSING BIAS Raoul** (Directeur Général du LANACOME), **Dr NKWENTI Davidson** (Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens du Cameroun), **Dr NDJITOYAP NDAM Pauline** (Sous-directeur du Médicament), **Dr ATEBA ETOUNDI Aristide** (Sous-directeur de la Pharmacie et des Laboratoires), **Dr BESSONG Samuel** (Inspecteur à l'Inspection Générale des Services Pharmaceutiques), **Dr ABONG BWEMBA Thérèse** (Secrétaire Général de l'Ordre National des Pharmaciens du Cameroun), **Dr ADA ONDOA Jeanne** (Présidente du Syndicat National des Pharmaciens d'officines du Cameroun), **Dr SUNJIO Eric** (Syndicat National des Pharmaciens du Cameroun), **Dr NGANDEU Jules** (Pharmacien industriel), **Dr ETAME LOE Gisèle** (Pharmacien industriel), **Dr BOLLO EPEE Abel** (Pharmacien Toxicologue), **Dr MBARGA OWONO Désiré** (Pharmacien d'officine), **Dr BIKOTI Joseph Marie** (Manager du CAPR du Littoral), **Dr BAHIOLO Gaétan** (Pharmacien d'officine), **Monsieur TCHANGOU Christophe** (Chef de Bureau de la Pharmacovigilance à la DPM), **Monsieur BOOGMIS** (Cellule C2D/DCOOP), **Madame TCHOKONTE Monique** (Chef de Bureau des Normes Pharmaceutiques et des Stupéfiants à la DPM), **Madame ELOUNDOU Christelle** (Cadre d'appui à la Direction de la Pharmacie et du Médicament) et **Madame EVA Blandine** (Chef de Bureau de l'Information Pharmaceutique à la DPM).

Le Professeur ANGWAFO III Fru Foburshi, Secrétaire Général du Ministère de la Santé Publique a assuré la coordination des travaux ./-

ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
QC : Qualification de la Conception
QI : Qualification de l'installation
QO : Qualification opérationnelle
QP : Qualification des performances



GLOSSAIRE

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

AIRE ASEPTIQUE

Zones situées à l'intérieur d'une aire propre où l'on maintient les conditions décrites pour les classes A ou B (*voir le tableau des Recommandations particulières, point D01-04*).

AIRE PROPRE

Local ou suite de locaux où l'on doit maintenir les conditions décrites pour les classes C ou D (*voir le tableau des Recommandations particulières, point D01-04*). Les locaux font l'objet d'un contrôle environnemental défini au regard de la contamination par les micro-organismes et les matières particulières; ils sont construits, maintenus et utilisés de manière à réduire le plus possible l'introduction, l'apparition et la rétention de contaminants.

ANALYSE DES RISQUES

Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.

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.

ASSURANCE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (C01-02)

BILAN COMPARATIF

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

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Voir chapitre 1 (C01-04)



CLAPET ANTI-RETOUR

Clapet muni d'un dispositif permettant un flux de liquide ou de gaz unidirectionnel uniquement.

COMMANDE DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux.

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.

Conditionnement primaire

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

Conditionnement extérieur ou secondaire

Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

CONTAMINATION CROISEE

Contamination d'un produit par un autre.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (C01-06)

CONTRÔLE 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.



DATE DE FABRICATION

Date où les principes actifs ou l'agent de conservation ont été ajoutés pour la première fois au lot traité.

DATE DE REANALYSE

Date à laquelle on réexamine les échantillons de matière première afin de s'assurer que celle-ci est encore utilisable.

DOSSIER DE CONDITIONNEMENT DE LOT

Voir chapitre 4. (C04-11)

DOSSIER DE FABRICATION DE LOT

Voir chapitre 4 (C04-10)

DUREE DE VALIDITE

Période pendant laquelle un médicament est sensé satisfaire aux spécifications approuvées, pourvu qu'il soit entreposé dans les conditions définies sur l'étiquette et avec le système de fermeture et le contenant proposé.

ENREGISTREMENT

Voir chapitre 4.

ESSAI CLINIQUE

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

ETALONNAGE

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.

EXPEDITION

Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux.



FABRICANT

Titulaire de l'Agrément de fabrication délivré par le Ministre de la Santé publique et mentionné dans la Loi portant exercice et organisation de la profession de pharmacien.

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.

INFECTÉ

Contaminé par des agents biologiques étrangers et capables de propager l'infection.

INVESTIGATEUR

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

LIBERATION PARAMETRIQUE

Système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique.

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 : à 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 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. Dans le cas d'un procédé de produc-



tion continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

MATERIEL D'EMBALLAGE

Étiquettes, matériaux d'emballage imprimés et autres éléments en contact direct avec la forme posologique.

MATIERE PREMIERE

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

MEDICAMENT

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

MEDICAMENT A BASE DE PLANTES

Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux ou des préparations à base de produits végétaux.

MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

MEDICAMENT UTILISE COMME REFERENCE

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est à dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme référence dans une recherche biomédicale.

MISE SOUS VIDE

Élimination du gaz résiduel d'un récipient en le mettant sous vide.



NUMERO DE LOT

Toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout médicament peut être tracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution.

ORGANISME PRESTATAIRE DE SERVICE

Organisme (à but lucratif, universitaire ou autre) auquel un promoteur délègue certaines de ses tâches. Toute délégation de ce genre doit être précisée par écrit. Cette délégation n'exempte pas le promoteur de sa propre responsabilité.

PLANTE MEDICINALE

Plante utilisée en tout ou partie à des fins thérapeutiques.

PLANTE A L'ETAT BRUT

Plante médicinale fraîche ou séchée ou partie de celle-ci.

PROCEDURE

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.

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 INTERMEDIAIRE

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.

PRODUIT SIMULE

Matériel se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, des caractéristiques chimiques (ex. viscosité, taille des particules, pH...etc.) du produit en cours de validation. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être obtenues par un lot de produit placebo.

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.

Qualification de la conception (QC) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

Qualification de l'installation (QI) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Qualification opérationnelle (QO) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Qualification des performances (QP) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

QUARANTAINE

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

RAMPE DE REMPLISSAGE

Équipement ou appareillage permettant de vider et de remplir simultanément un ou plusieurs récipients.



RECIPIENT

Réceptacle cryogénique, réservoir, citerne mobile, bouteille, cadre de bouteilles ou tout autre emballage se trouvant en contact direct avec le gaz à usage médical.

RECUPERATION

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.

RELEVE

Voir chapitre 4.

RESERVOIR

Réceptacle statique destiné au stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

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.

REVALIDATION

Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

ROBINET

Dispositif destiné à ouvrir et à fermer les réceptacles.

Robinet à pression résiduelle (positive) : Robinet équipé d'un système anti-retour maintenant une pression définie (environ 3 à 5 bars au dessus de la pression atmosphérique) en vue d'éviter toute contamination lors de l'utilisation.



SANG

Sang total prélevé chez un même donneur et traité soit pour la transfusion, soit pour la fabrication d'autres produits.

Composants sanguins :

Composants du sang utilisés à des fins thérapeutiques (globules rouges, globules blancs, plasma, plaquettes), pouvant être obtenus par centrifugation, filtration et congélation suivant la méthodologie classique des banques de sang.

SAS

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

SPECIFICATION

Voir chapitre 4 (C04-08)

STERILITE

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée.

STERILISATION EN PHASE TERMINALE

Stérilisation d'un médicament dans son contenant final fermé.

SYSTEME

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

Système en matière de qualification et de validation : groupe d'équipements concourant à un usage commun.

SYSTEME INFORMATISE

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.

SYSTEME D'ASSURANCE DE LA STERILITE

Ensemble des dispositions prises pour assurer la stérilité des produits. En ce qui concerne les produits stérilisés dans leur récipient final, celles-ci incluent généralement les étapes suivantes :

- a) Conception du produit ;
- b) Connaissance et, si possible, contrôle de la contamination microbienne des matières premières et des substances intervenant dans la fabrication (ex. gaz et lubrifiants) ;
- c) Contrôle de la contamination du procédé de fabrication en vue d'éviter l'entrée de microorganismes et leur prolifération dans le produit. La réalisation de cet objectif passe généralement par le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec les produits, la prévention de la contamination aéroportée par la manipulation dans des salles propres, l'utilisation de délais de contrôle de procédés et, le cas échéant, des opérations de filtration ;
- d) Prévention de la confusion entre les flux de produits stériles et non stériles ;
- e) Préservation de l'intégrité du produit ;
- f) Procédé de stérilisation ;
- g) La totalité du système de qualité, qui englobe le système d'assurance de stérilité, par exemple, la maîtrise des changements, la formation, les procédures écrites, les contrôles libératoires, l'entretien préventif planifié, l'analyse des modes de défaillance, la prévention des erreurs humaines, la validation, l'étalement, etc.

VALIDATION

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre 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").

Validation du nettoyage : preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.



Validation du procédé : preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualificatifs prédéfinis.

Validation prospective : validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.

Validation rétrospective : validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.

Validation simultanée (ou concomitante) : validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.

VIDANGE

Action visant à abaisser la pression jusqu'à la pression atmosphérique.

ZONE

Partie des locaux consacrée à la fabrication des gaz à usage médical.

ZONE CONTROLEE

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 CONTROLEE

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. Les différentes classes d'environnement sont définies dans les lignes directrices particulières.



INTRODUCTION :

Les Bonnes pratiques de Fabrication (BPF) sont l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments et autres produits pharmaceutiques sont toujours fabriqués et contrôlés conformément aux normes de qualité applicables à leur utilisation comme prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le présent document a pour but de faire respecter les exigences réglementaires de façon plus uniforme et de permettre à l'industrie réglementée de s'y conformer plus facilement.

Les principes des BPF s'appliquent lors de l'agrément des locaux ou du matériel, préalable à l'autorisation de fabrication et du conditionnement du médicament et à tous les autres procédés de production pharmaceutique en série, de même, qu'à l'activité de vente en gros et lors de l'inspection pharmaceutique des fabricants de médicaments. Pour saisir l'esprit et l'importance des règles de bonnes pratiques de fabrication, il faut prendre conscience que la fabrication doit aboutir à un produit industriel de qualité constante et identique à celle du prototype qui a fait l'objet des expertises ayant abouti à l'enregistrement. Le contenu de ce document est harmonisé avec les normes internationales régissant les BPF, y compris celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui établissent les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.





CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITE

PRINCIPE

Tout détenteur d'un agrément d'établissement de production pharmaceutique doit veiller à ce que la fabrication, le conditionnement, le reconditionnement, la distribution, les analyses et la vente en gros des médicaments répondent aux exigences de l'autorisation de mise en marché et n'entraînent aucun risque pour le consommateur, lié à une sécurité ou une qualité déficiente. Les cadres supérieurs sont responsables de l'atteinte de cet objectif de qualité, qui exige la participation et l'engagement du personnel des différents services à tous les échelons de l'établissement ainsi que de ses fournisseurs. Pour atteindre efficacement un tel objectif, un système d'assurance de la qualité complet, faisant appel à de bonnes pratiques de fabrication et, par conséquent, au contrôle de la qualité, doit être conçu et mis en œuvre. Ce système doit être entièrement documenté et on doit en contrôler l'efficacité. Toutes les composantes des systèmes d'assurance de la qualité doivent être appuyées par un personnel qualifié ainsi que par des locaux, du matériel et des installations adéquats.

C01-01 Les concepts d'assurance de la qualité, de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité sont interdépendants. Ils sont décrits dans cette section afin de souligner leur importance fondamentale et leurs liens avec la production et le contrôle des médicaments.

ASSURANCE QUALITE

C01-02 L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tous les aspects qui influencent individuellement ou collectivement la qualité d'un médicament. C'est la somme des mesures organisées prises pour que les médicaments soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation. L'assurance de la qualité comprend donc les Bonnes Pratiques de Fabrication et d'autres facteurs extérieurs à ces lignes directrices.

C01-03 Le système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit fournir la preuve que :

1. les médicaments sont conçus et élaborés de façon à tenir compte des exigences des BPF;
2. les responsabilités de gestion sont clairement définies;
3. les systèmes, les installations et les procédures sont adéquats;



4. les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées et que les BPF sont adoptées;
5. des dispositions sont prises concernant l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et du matériel d'emballage appropriés;
6. le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle en cours de fabrication et des activités de validation sont effectués;
7. le produit fini est traité, emballé, étiqueté, vérifié et analysé conformément aux procédures établies;
8. les médicaments ne sont pas vendus ni fournis avant qu'un service chargé du contrôle de la qualité n'ait déclaré que chaque lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de tout autre règlement sur la production, le contrôle et la distribution de médicaments ;
9. des dispositions satisfaisantes existent pour s'assurer que les médicaments sont entreposés, distribués et ultérieurement manipulés de façon à ce que la qualité soit maintenue tout au long de leur durée de conservation.
10. il existe une procédure d'auto-inspection et/ou de vérification de la qualité par laquelle on évalue régulièrement l'efficacité du système d'assurance de la qualité et son application.

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS (BPF)

C01-04 Les BPF sont un aspect de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours fabriqués et contrôlés conformément aux normes de qualité applicables à leur utilisation prévue, comme l'exige l'autorisation de mise sur le marché.

C01-05 Les BPF visent la production et le contrôle de la qualité. Leurs exigences de base sont les suivantes :

1. les méthodes de fabrication sont clairement définies et contrôlées. Tous les procédés critiques sont validés, l'objectif étant de veiller à ce qu'ils soient cohérents et conformes aux spécifications;
2. les méthodes de fabrication sont contrôlées et toute modification qui est apportée à ces méthodes est évaluée. Les modifications ayant une incidence sur la qualité du médicament sont validées, s'il y a lieu ;



3. tous les éléments clés nécessaires aux BPF sont fournis, notamment :
 - du personnel compétent et bien formé;
 - des locaux et un espace adéquats;
 - des installations et des fournitures appropriées;
 - des matières, contenants et étiquettes convenables;
 - des méthodes et instructions approuvées;
 - un entreposage et un transport appropriés.
4. les instructions et procédures sont rédigées dans un langage clair et sans ambiguïté;
5. les opérateurs sont qualifiés pour effectuer et consigner les procédures;
6. durant la fabrication, on tient manuellement ou à l'aide d'instruments, des registres démontrant que toutes les étapes requises conformément aux procédures et instructions établies ont effectivement été effectuées et que la quantité et la qualité de la drogue répondent aux attentes, tout écart étant enregistré et faisant l'objet d'une enquête;
7. des registres concernant la fabrication et la distribution, qui permettent de retracer toutes les étapes de la fabrication d'un lot, sont maintenus sous une forme compréhensible et accessible;
8. la distribution des médicaments réduit au strict minimum tout risque pouvant affecter leur qualité;
9. un système est disponible pour rappeler tout lot de médicaments mis en vente ou entreposé;
10. toute plainte concernant les médicaments mis sur le marché est examinée. Les causes de toute lacune sur le plan de la qualité font l'objet d'une enquête et toutes les mesures qui s'imposent sont prises concernant les médicaments défectueux, pour prévenir toute répétition de l'incident.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C01-06 Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à l'organisation. On s'assure ainsi que les matières ne sont pas utilisées et que les médicaments ne sont pas mis en vente ou entreposés tant que leur qualité n'est pas jugée satisfaisante.



C01-07 Les exigences de base du contrôle de la qualité sont les suivantes :
des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées sont disponibles pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis et pour contrôler, au besoin, les conditions environnementales pour se conformer aux BPF;

les échantillons de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits intermédiaires en vrac et de produits finis, sont prélevés conformément aux méthodes approuvées par le Service du contrôle de la qualité;

les méthodes d'analyses sont validées;

des registres prouvent que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'analyses exigées ont été effectuées et que toute lacune est enregistrée et fait l'objet d'une enquête;

les produits finis contenant des substances actives conformes à la composition qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, répondant aux critères relatifs à leur pureté, sont dans le contenant approprié et sont étiquetés convenablement ;

les résultats d'inspection sont enregistrés et l'analyse des matières premières, des produits intermédiaires en vrac et des produits finis, correspond aux spécifications;

l'évaluation des produits comprend une analyse et une évaluation de la documentation appropriée concernant la production et une évaluation des écarts par rapport aux procédures établies;

aucun lot de médicament n'est mis en vente ou entreposé avant son approbation par le service du contrôle de la qualité, conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

une quantité suffisante d'échantillon de matière première, d'article de conditionnement et de produit fini est conservée pour permettre, au besoin, un examen futur du produit et pour s'assurer que les médicaments sont conservés dans leur emballage original, à moins que des emballages exceptionnellement grands ne soient fabriqués.

REVUE DE LA QUALITE DES PRODUITS

C01-08 Des revues régulières de la qualité de tous les produits commercialisés, y



compris ceux qui le sont uniquement à l'exportation, doivent être conduites dans le but de vérifier la respectabilité des procédés existants, de vérifier la pertinence des spécifications en vigueur pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis, et d'identifier les améliorations nécessaires pour les produits et les procédés. Ces revues doivent être conduites et constituées selon un programme pré défini, prendre en compte les revues précédentes et inclure au moins :

- une revue des matières premières et des articles de conditionnement employés en production, en particulier ceux provenant de nouvelles sources ;
- une revue des contrôles en cours essentiels et des résultats obtenus pour les produits finis ;
- une revue de tous les lots n'ayant pas atteint les spécifications établies et les investigations correspondantes ;
- une revue de toutes les investigations significatives et de toutes les non conformités, de leurs investigations et de l'efficacité pratique des mesures correctrices qui ont été prises ;
- une revue de toutes les modifications apportées aux procédés et aux méthodes d'analyse ;
- une revue des résultats de suivi de stabilité du produit ;
- une revue de tous les retours, réclamations et rappels liés à la qualité et des investigations correspondantes ;
- une revue de la pertinence de toute autre action corrective prise pour les procédés et les équipements employés ;
- la vérification du statut validé des équipements et des utilités telles que les systèmes de traitement d'air, de traitement d'eau, d'air comprimé, etc....
- une revue des contrats techniques de manière à s'assurer qu'ils sont maintenus à jour.

Les revues de la qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple pour les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, lorsque ceci est scientifiquement justifié.





CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPE

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité performant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du 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. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent. L'entreprise doit assurer leur formation continue et notamment leur donner les instructions d'hygiène et de sécurité en rapport avec l'activité exercée.

GENERALITES

C02-01 Toute entreprise pharmaceutique doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires et/ou une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

C02-02 L'organigramme de l'entreprise pharmaceutique doit préciser les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités. Ceux-ci doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicité dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication. Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes de l'entreprise.

LES POSTES CLÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

C02-03 Les postes clés doivent être occupés par un personnel travaillant à plein temps.

C02-04 Les postes clés doivent être occupés par des pharmaciens.

Il s'agit des postes de :

- Pharmacien responsable du site,
- Pharmacien-chef du département de production
- Pharmacien-chef du département de contrôle de la qualité.



Les postes de chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre.

Le magasin doit être placé sous la responsabilité d'un pharmacien qui peut être l'un des pharmaciens ci-dessus.

C02-05 Le pharmacien responsable du site est le garant de la qualité du médicament produit au sein de l'établissement de fabrication. Avec la Direction de l'entreprise, il doit veiller à 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.

C02-06 Le Pharmacien-chef du département de production assume généralement les tâches suivantes :

- s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
- approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- 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 ;
- contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

C02-07 Le Pharmacien-chef du département de contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

- accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- évaluer les dossiers de lot ;
- vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
- approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;
- contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;
- vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

C02-08 Les chefs des départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité. Celles-



- ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences législatives et réglementaires :
- 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 auto-inspection, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

FORMATION

C02-09 Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle, de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

C02-10 A côté de la formation de base sur la théorie et la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées.

C02-11 La formation continue de l'ensemble du personnel, 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 du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

C02-12 Il est indispensable d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier et une information suffisante aux visiteurs ou le personnel non formé amenés à pénétrer dans des zones spécifiques.

HYGIENE DU PERSONNEL

C02-13 L'hygiène qui règne dans une usine de production pharmaceutique de même que l'attitude du personnel, ont une influence sur la qualité des médicaments. Un



médicament de qualité devrait être fabriqué et emballé dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par un autre produit.

C02-14 Les exigences de base pour garantir une hygiène acceptable sont :

- Elaborer un programme détaillé consacré à l'hygiène et adapté aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Le programme d'hygiène doit faire état des points suivants :
- les procédures de nettoyage visant toutes les aires de production de l'usine, en particulier les aires de fabrication qui exigent une attention spéciale ;
- les prescriptions de nettoyage visant l'équipement de fabrication ainsi que les intervalles de nettoyage ;
- les agents de nettoyage et de désinfection, leur dilution et les accessoires à utiliser ;
- les responsabilités de tout entrepreneur de l'extérieur ;
- les procédés d'élimination des déchets ;
- les mesures de lutte antiparasitaire ;
- les précautions à prendre afin de prévenir la contamination d'une drogue lors de l'emploi de rongicides, d'insecticides et d'agents de fumigation ;
- les procédés de contrôle microbien et environnemental, comprenant des mesures d'alerte et les limites en vigueur, dans les aires où l'on manufacture ou emballe des produits vulnérables ;
- le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

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.

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

Dans les zones de production, de contrôle et de stockage, il est 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.

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

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 MATERIEL

PRINCIPE

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés, installés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés. Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

LOCAUX

GENERALITES

C03-01 Les locaux dans lesquels le médicament est fabriqué et conditionné doivent être conçus, construits et entretenus de manière à :

- permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et Ordonnée ;
- permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent ;
- empêcher la contamination du produit ou l'introduction de toute matière étrangère au médicament ;
- empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux
- empêcher l'entrée de personnes non autorisées.

ZONES DE PRODUCTION

C03-02 Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux dédiés doivent être réservés à la production de médicaments tels que :

certaines agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ;
des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de micro-organismes vivants) ;
certains autres médicaments (comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs) ;
des produits non médicamenteux.

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 que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.

C03-03 Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

C03-04 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. L'agencement doit permettre 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.

C03-05 Les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont durs, lisses et exempts d'angles aigus ou de fissures où des substances étrangères peuvent s'accumuler.

C03-06 Les joints entre les murs, les plafonds et les planchers sont scellés.

C03-07 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.

C03-08 Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et munies de siphons anti-retour ou de grillages. 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.

C03-09 Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

C03-10 La température et l'humidité sont contrôlées, lorsque nécessaire, afin que les matières premières, les produits finis, les échantillons et les étalons de référence ne soient pas altérés.

C03-11 La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

C03-12 Aux endroits où de la poussière est libérée, il convient de prendre des dispo-

sitions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

C03-13 Les locaux de conditionnement des médicaments doivent être bien éclairés, conçus et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

C03-14 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

C03-15 Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Ces zones 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.

C03-16 Les zones de stockage doivent être propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

C03-17 La zone de stockage des produits en quarantaine doit être identifiée et l'accès doit être réservé aux personnes autorisées.

C03-18 Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

C03-19 Les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITE

C03-20 Les laboratoires de contrôle doivent :

- être séparés des zones de production.
- être conçus en vue de leur usage et suffisamment spacieux.
- disposer des locaux distincts pour :

- 1- Le stockage des échantillons et le rangement des dossiers,
- 2- protéger des appareils sensibles des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité.



C03-21 Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et les toilettes sont séparées des zones de production. Ils sont suffisamment spacieux, bien aérés et hygiéniques.

C03-21 Les ateliers d'entretien doivent être 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.

C03-22 Les animaleries doivent être séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et le personnel et une installation individuelle de traitement d'air.

MATERIEL

C03-23 Le matériel utilisé pour fabriquer, conditionner et analyser le médicament doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon :

- à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- à empêcher la contamination croisée ;
- à fonctionner selon son usage voulu.

C03-24 Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

C03-25 Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

C03-26 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.



CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité; elle doit par conséquent couvrir tous les aspects des BPF. Les raisons d'être de la documentation sont les suivantes :

- définir les spécifications de tous les matériaux et des méthodes de fabrication, d'emballage étiquetage et de contrôle;
- garantir que le service du contrôle de la qualité ait à sa disposition toutes les informations nécessaires pour décider si un lot de médicaments peut être mis en vente;
- et permettre de retracer l'historique de tout lot de fabrication soupçonné d'être défectueux et de faire enquête.

La preuve que les médicaments ont été fabriqués et conditionnés en conformité avec les exigences requises ne peut se faire que si des systèmes de dossiers adéquats ont été préparés à cet effet.

GENERALITES

C04-01 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.

C04-02 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes compétentes autorisées. Ils doivent être présentés de façons ordonnées et faciles à vérifier.

C04-03 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.

C04-04 Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour selon une périodicité pré déterminée. Des dispositions doivent être prises pour que l'utilisation du document révisé, ne soit pas possible. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée. La correction doit permettre la lecture de la mention originale.

C04-05 Les documents ne doivent pas être manuscrits. Cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, celles-ci peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible, indélébile et de couleur réglementaire.



C04-07 Ils doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini et au moins 5 ans après la libération du lot.

DOCUMENTS A CONSERVER

C04-08 Les éléments constitutifs de la documentation sont :

TYPES DE DOCUMENTS

Les spécifications

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis, les produits intermédiaires et les produits vrac.

Les procédés de fabrication

Les procédés de fabrication sont constitués de la formule de fabrication, les instructions de fabrication et conditionnement. Ils indiquent toutes les matières premières et articles de conditionnement utilisés et décrivent toutes les opérations de fabrication et de conditionnement.

Les procédures

Les Procédures donnent des 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

Les relevés, comptes rendus ou enregistrements sont aussi présentés sous forme de fiches de contrôle. Ils retracent l'historique de chaque lot de produit, y compris la distribution de l'environnement de production, ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

DESCRIPTIFS DES DOCUMENTS

C04-09 Réception et enregistrement des matières premières de fabrication

La réception de chaque matière première, de chaque article de conditionnement primaire ou secondaire, l'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage doivent faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée. Les mentions



suivantes doivent être reprises :

- le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- le nom donné au produit dans l'établissement et son code ;
- la date de réception ;
- le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- le numéro du lot du fabricant ou son numéro de référence ;
- la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
- tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).

Chaque matière première, chaque article de conditionnement primaire ou secondaire, doit faire l'objet de prélèvement et de contrôle. Des procédures écrites d'échantillonnage et de contrôle doivent être établies. Elles doivent comporter 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.

C04-10 *Dossier de fabrication de lot*

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.

C04-11 *Dossier de conditionnement de lot*

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.

C04-12 *Dossier de contrôle*

Des procédures écrites détaillant les méthodes de l'appareillage à utiliser doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication. Un dossier de contrôle regroupant les résultats d'analyse, doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies et tout particulièrement pour la libération du produit fini par le pharmacien responsable.



CHAPITRE 5 : PRODUCTION

PRINCIPE

Des documents écrits doivent être établis pour toutes les opérations effectuées au cours de la production des médicaments. Les opérations de production doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant aux spécifications des dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.

GENERALITES

C05-01 Toutes les activités de manutention des produits, tels que la réception, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, le stockage, l'étiquetage, la fourniture aux ateliers, les opérations de production, le conditionnement et la distribution, sont exécutées conformément à des procédures ou instructions écrites, approuvées et consignées dans des dossiers.

C05-02 A chaque réception, l'intégrité des emballages ou des récipients est contrôlée ainsi que leur fermeture et la correspondance de l'information entre le bon de commande, le bon de livraison et l'étiquette du vendeur. Les récipients endommagés et tous les incidents qui pourraient avoir un effet défavorable sur la qualité d'un produit sont consignés et signalés au service du contrôle de la qualité. Chaque incident fait l'objet d'une enquête. Les récipients sont nettoyés à la réception si nécessaire et munis d'étiquettes portant les informations prescrites.

C05-03 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.

C05-04 Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.

C05-05 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.

C05-06 Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local sans avoir respecté la procédure de changement de lot ou de campagne.



C05-07 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.

C05-08 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.

C05-09 Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de 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, ...)

C05-10 Les étiquettes d'identification des médicaments semi-finis ou en vrac, des matières premières et des articles de conditionnement portent les informations suivantes:

- nom utilisé dans l'établissement pour le produit et son code interne, le cas échéant;
- numéro de lot de fabrication attribué et numéro de lot attribué à la réception par le fabricant.
- statut du contenu (par exemple: en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé, à être retourné, rappelé)
- date de préemption ou date après laquelle une ré analyse s'impose.

C05-11 Les matières premières sont distribuées et vérifiées par des personnes qualifiées, selon une procédure écrite. Ces mesures visent à garantir que les matières premières prévues sont pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA FABRICATION

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. 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.

Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée. Ce sont par exemple :

C05-12 La 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 ;

C05-13 L'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;

C05-14 Le port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués les produits à haut risque de contamination croisée ;

C05-15 L'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue (un nettoyage insuffisant du matériel est une source habituelle de contamination croisée) ;

C05-16 La vérification de l'absence de résidus et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut "nettoyé" ou "non nettoyé" du matériel ;

C05-17 La diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité ;

C05-18 L'utilisation de "systèmes clos" de fabrication.

C05-19 Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.

VALIDATION

C05-20 Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

C05-21 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.



C05-22 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 ou la reproductibilité du processus.

C05-23 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.

MATIERES PREMIERES

L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, vise trois objectifs: confirmer leur **identité**, fournir l'assurance que la **qualité** du médicament sous son dosage, ne sera pas modifiée à cause de matières premières altérées et obtenir l'assurance que les matières premières possèdent les caractéristiques nécessaires pour fournir la **quantité** ou le rendement escompté au cours d'une fabrication donnée.

C05-24 Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée reconnue ou d'un équivalent. Elles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché. Si nécessaire, les propriétés ou les qualités additionnelles non décrites dans la pharmacopée sont ajoutées à la spécification, par exemple, la dimension particulière.

C05-24 Les méthodes d'analyse sont validées et les résultats de cette validation sont documentés.

C05-25 A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

C05-26 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.

C05-27 Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées. 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 exemple 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 de stockage totalement informatisés, l'ensemble des

informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

C05-28 Un échantillon de chaque lot de matières premières est analysé en fonction de tous les paramètres décrits dans les spécifications. L'échantillon est obtenu suivant un plan d'échantillonnage statistiquement reconnu.

Le test d'identité est effectué sur chaque contenant d'un lot de principe actif en utilisant une méthode spécifique.

Au lieu d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, un échantillon composite est acceptable, pourvu que les conditions suivantes soient respectées :

le nombre de contenants pour chaque échantillon composite ne dépasse pas 10;
une analyse de teneur est effectuée sur chaque échantillon composite dans le but d'établir la somme des masses de l'échantillon composite.

C05-29 Seules sont utilisées pour la fabrication, les matières premières qui ont été libérées par le service du contrôle de la qualité et dont la date de ré analyse fixée est encore valide.

C05-30 Tout principe actif est mis en quarantaine, évalué et analysé avant d'être utilisé s'il a été entreposé après la date de ré analyse fixée. Cette date est déterminée en fonction des données de stabilité acceptables obtenues dans des conditions prédéfinies, ou de toute autre preuve acceptable. Un lot de fabrication de matière première peut être analysé de nouveau et utilisé après cette ré analyse tant qu'il demeure conforme aux spécifications. La nouvelle date de ré analyse est fixée en fonction des données de stabilité obtenues ou de toute autre preuve acceptable.

C05-31 Toute matière première inactive pouvant subir des modifications chimiques, microbiologiques ou physiques est mise en quarantaine, évaluée et analysée avant son utilisation si la date de péremption basée sur les données sur la stabilité ou toute autre preuve documentée, est dépassée.

C05-32 Pour la plupart des substances de biotechnologies / biologiques et certains antibiotiques connus pour être labiles, on fixe une durée de conservation plutôt qu'une date de ré analyse.

OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC

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, tout produit, tout-



résidu de fabrication antérieure ou tout document devenu inutile doivent être éliminés.

C05-33 Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être stockés, étiquetés et conservés dans des conditions convenables.

C05-34 Les processus essentiels doivent être validés

C05-35 Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

C05-36 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Si le médicament est présenté dans un emballage inadéquat, tous les efforts qui ont été déployés dans la recherche initiale, la mise au point du produit et le contrôle de la fabrication auront été vains. La qualité du médicament dépend directement de la qualité de son emballage.

Les défauts d'emballage et d'étiquetage des produits pharmaceutiques constituent encore l'une des principales causes du retrait du marché desdits produits.

C05-37 Le matériel d'emballage doit faire l'objet d'examens ou d'analyses avant d'être utilisé au cours d'une opération de conditionnement. Ces examens et analyses permettent de s'assurer que du matériel de qualité acceptable est utilisé pour l'emballage des médicaments.

C05-38 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.

C05-39 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 autorisé. 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.

C05-40 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.



C05-41 Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

C05-42 Afin de limiter les risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution, les produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

C05-43 Le dossier de conditionnement doit préciser pour chaque produit: la liste complète des matériaux nécessaires au conditionnement d'un lot, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou le numéro de référence des spécifications de chaque matériel;

un exemplaire ou une reproduction des matériaux d'emballage imprimés et des spécimens indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption;

Les conditions pour le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption

les précautions particulières à observer, y compris l'inspection minutieuse de la zone d'emballage et de l'équipement avant le début des opérations pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger (Vide de ligne).

le descriptif des opérations de conditionnement, y compris toutes les opérations connexes importantes, et de l'équipement à utiliser.

les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation. 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.

C05-44 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

L'analyse du produit fini complète les contrôles effectués au cours du processus de



fabrication. C'est à ce stade que les médicaments sont acceptés ou rejetés. Pour ces raisons, il incombe à chaque fabricant d'utiliser des spécifications et des méthodes adéquates d'analyse qui garantiront que chaque médicament vendu est sûr et conforme aux spécifications établies pour celui-ci.

C05-45 Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

C05-46 L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits dans des procédures spécifiques.

C05-47 Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES

C05-48 Les produits refusés, récupérés ou retournés 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. Ces opérations doivent s'effectuer conformément à des procédures définies et agréées après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

C05-49 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 et si les spécifications sont bien respectées.

C05-50 Le recyclage 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 autorisé. Cette récupération doit être effectuée après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. Le recyclage doit faire l'objet d'un compte rendu.

C05-51 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 ré étiquetage 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.

C05-52 Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu.

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

PRINCIPE

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et 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 et les matériaux d'emballage ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits finis en vue de la vente ou de la distribution, avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux examens de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions concernant la qualité du produit.

Même si le personnel chargé de la fabrication et celui chargé du contrôle de la qualité poursuivent le même objectif, à savoir, assurer la fabrication de médicaments de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer temporairement en conflit lorsque des décisions prises peuvent influencer sur le rendement d'un établissement. Pour cette raison, si l'on veut assurer l'objectivité du processus de contrôle de la qualité, il faut un service de contrôle de qualité indépendant, et essentiellement indépendant de la fabrication, le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel qualifié.

GENERALITES

Le fabricant met en œuvre un système de contrôle de la qualité géré par une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres responsables de départements de l'établissement.

Le responsable de contrôle de qualité dispose, au sein de l'établissement, d'un ou 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, ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis.

Le département de contrôle de la qualité, dans son ensemble, a encore d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de qualité, la tenue de l'échantillonnage, 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.

Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa vente, ou de sa distribution, ou de son utilisation dans des recherches biomédicales,



le système de contrôle de la qualité prend en compte, non seulement des résultats d'analyses, mais encore des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris le conditionnement du produit fini.

C06-01 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 CONTROLE DE LA QUALITE

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des contrôles. Le recours à des laboratoires extérieurs, ou à l'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

Les documents utilisés dans les laboratoires doivent suivre les principes énoncés au chapitre 4. Un nombre important desdits documents traite 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 les cahiers de laboratoire) ;
- les rapports d'analyse et les certificats ;
- les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
- les résultats des validations des méthodes de contrôle, les cas échéants ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

C06-02 Tout document de contrôle de la qualité concernant un lot de médicament doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après la libération du lot.

C06-03 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.



C06-04 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.

Echantillonnage

C06-05 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, notamment lors d'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

C06-06 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).

C06-07 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.

C06-08 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, autres que les solvants, les gaz et l'eau, doivent être conservés aussi longtemps que sont conservés les échantillons des produits finis fabriqués avec ces lots. Ces échantillons doivent être conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une analyse complète. 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.



C06-08 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.

C06-09 Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

C06-10 Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

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

C06-11 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.

C06-12 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.

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.

C06-13 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 d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

C06-14 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

Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisée en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible d'entamer la qualité du médicament. 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 le pharmacien responsable libérant chaque lot de produit destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité. Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci. Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

GENERALITES

C07-01 Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.

C07-02 Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liée à la fabrication et d'analyse réalisée 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

C07-03 Le donneur d'ordre doit 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 décrits dans ce guide sont respectés.

C07-04 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.

C07-05 Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant situé au Cameroun répondent bien à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par le pharmacien responsable, si l'opération pharmaceutique est réalisée dans un établissement pharmaceutique au Cameroun.

C07-06 Si le sous-traitant est situé hors du Cameroun, 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 reconnue par l'autorité compétente de l'Etat concerné et conformément aux recommandations de l'OMS.

LE SOUS-TRAITANT

C07-07 Le sous-traitant doit posséder des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisante 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.

C07-08 Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.

C07-09 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 par écrit. 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.

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

LE CONTRAT

C07-10 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.

Le contrat doit préciser de quelle façon le pharmacien responsable 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. Le contrat doit préciser de quelle façon la personne qualifiée, reconnue par l'autorité compétente, 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.

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.

C07-11 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.

C07-12 Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant.

C07-13 Dans le cas d'analyse sous contrat, le sous-traitant doit admettre qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.



CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS

PRINCIPE

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant.

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.

Le fabricant 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.

RECLAMATIONS

Le pharmacien responsable doit traiter les réclamations et décider des mesures à prendre ; Le responsable du contrôle de la qualité est concerné par l'étude de tels problèmes.

C08-01 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.

C08-02 Toute réclamation concernant un produit défectueux doit être enregistrée avec tous les détails originaux communiqués, puis étudiés de façon approfondie. Le responsable du contrôle de la qualité est concerné par l'étude de tels problèmes.

Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou que celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de re-contrôler 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.

C08-03 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.

C08-04 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

Les rappels sont placés sous la responsabilité du pharmacien responsable. Le pharmacien responsable et le personnel qu'il a affecté à cette tâche, doivent être indépendants des services commerciaux. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

C08-05 Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment.

C08-06 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.

C08-07 Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition du pharmacien responsable et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (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.

C08-08 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

C08-09 Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

C08-10 L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels doit être réévaluée de temps en temps.

CHAPITRE 9 - AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

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 œuvre 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 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.

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.

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



CHAPITRE I. FABRICATION DE MEDICAMENTS STERILES

PRINCIPE

Les médicaments stériles présentent un risque de contamination particulière, pyrogénique et microbiologique. Etant donné les risques pour la santé associés à l'utilisation de produits stériles contaminés, la fabrication de tels produits nécessite des précautions particulières. La formation et les compétences du personnel chargé de la fabrication revêtent une importance critique. L'assurance de la qualité est un facteur important, et la production doit reposer sur des méthodes de préparation et de stérilisation soigneusement établies et validées.

REGLEMENTATION

Un médicament devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent chapitre, être fabriqué, emballé, étiqueté:

- dans des locaux distincts et clos;
- sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie;
- et selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

GENERALITES

D01-01 Les opérations distinctes d'emballage et d'étiquetage de contenants hermétiquement scellés ne sont pas assujetties à la réglementation ci-dessus, mais sont visées par la réglementation sur le conditionnement des médicaments.

D01-02 Les méthodes visant à obtenir la stérilité doivent être conçues en tenant compte de plusieurs facteurs, notamment des microorganismes en suspension dans l'air, des matières particulières, de la taille de l'ouverture du contenant, de la période pendant laquelle le contenu est exposé à l'air et de la garantie que toutes les matières sont soumises aux conditions ou au procédé de stérilisation.



D01-03 Afin d'assurer leur stérilité, les produits stériles à base aqueuse sont soumis à la stérilisation par la vapeur en phase terminale à l'exception des cas suivants:

1. Les cas où la stérilisation par la vapeur en phase terminale n'est pas possible, en raison par exemple, de la dégradation du produit ou de l'emballage.

2. Les procédés aseptiques qui excluent l'intervention humaine, comme les systèmes de robotique, de formage-remplissage-scclage et les technologies d'isolement, peuvent remplacer la stérilisation en phase terminale, à condition que des données démontrent l'équivalence de ces procédés en terme de stérilité.

Toutes les méthodes de ce type qui sont mises en place sont entièrement validées en tenant compte de tous les facteurs critiques de la technologie employée ainsi que de la surveillance régulière à exercer.

D01-04 Normes environnementales de base pour la fabrication des produits stériles

	zone non opérationnelle (5)		zone opérationnelle	
Classe	Nombre maximal de particules par m3 égal ou supérieur à (3)			
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A (1)	3 500	1 (6)	3 500	1 (6)
B (2)	3 500	1 (6)	3 500	2 000
C (2)	350 000	2 000	350 000	20 000
D (2)	3 500 000	20 000	Non défini (4)	Non défini (4)

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne «zone non opérationnelle » 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. Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « zone opérationnelle » 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.

Notes:

1- Systèmes (unidirectionnels) à flux d'air laminaire dans lesquels l'air se déplace à une vitesse uniforme de 0,45 m/s $\pm$ 20% (valeur guide) à la surface de travail. La vitesse exacte dépend du type d'équipement utilisé.



2- Pour atteindre les classes d'air B, C, et D, le nombre de renouvellements d'air dépend de la grandeur de la zone concernée, de l'équipement et du personnel présent dans la zone.

3- Les faibles valeurs obtenues pour les niveaux de contamination ne seront jugées fiables que si un grand nombre d'échantillons d'air ont été prélevés.

4- Les exigences et limites s'appliquant à cette zone dépendront de la nature des activités qui y prennent place.

Le tableau ci-après fournit quelques exemples d'opérations qui seront réalisées dans les différentes classes.

<i>Classe</i>	<i>Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final</i>
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.

<i>Classe</i>	<i>Opérations sur des préparations aseptiques</i>
A	Préparation et remplissage aseptiques
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

5- Les numérations particulières précisées à la colonne "zone non opérationnelle" doivent s'observer après une brève période de nettoyage (20 minutes), après la fin des opérations.

6- Ces aires devraient être maintenues complètement libre de particules de grosseur égale ou supérieure à $5,0 \mu\text{m}$. Comme il est impossible de démontrer l'absence de particules d'une manière statistiquement significative, les limites sont fixées à 1 particule / m^3 . Durant la qualification des aires classées, il devrait être démontré que ces aires sont maintenues à l'intérieur des limites définies.

7- Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des 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 les dossiers de lot sont examinés 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 d'atmosphère contrôlée « en activité ».

Limites de contamination microbienne recommandées (a) (e)				
CLASSE	échantillon d'air ufc/m ³	plaques de sédimentation (diamètre 90 mm), ufc/4 heures (b)	plaques de contact (diamètre 55 mm), ufc/plaque (c)	empreinte de gant 5 doigts ufc/gant (d)
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. Dans le cas d'un environnement de classe A, la valeur ne doit jamais dépasser 3, sans qu'il y ait enquête
- (b) Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.
- (c) La surface échantillonnée à l'aide d'une plaque de contact doit être nettoyée immédiatement après utilisation.
- (d) Le contrôle est effectué seulement après la fin des opérations critiques.
- (e) Toutes ces méthodes d'échantillonnage doivent être appliquées, sauf s'il est prouvé que l'utilisation de méthodes alternatives génère des résultats équivalents.

D01-05 Exigences relatives à la classe environnementale

Médicaments soumis à une stérilisation en phase terminale

1. La transformation peut se faire dans un environnement de classe C, au minimum, en autant que le médicament semi-fini puisse subir immédia-



tement les étapes de traitement subséquentes comme la filtration et la stérilisation, afin de minimiser la charge microbienne et particulaire.

2. La transformation peut se faire dans un environnement de classe D si des mesures additionnelles sont prises pour minimiser la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés de fabrication.

3. Le remplissage de médicaments d'administration parentérale est effectué dans une aire aseptique de classe B au minimum ou dans une zone de classe A situé dans un environnement général de classe C au minimum, avant la stérilisation en phase terminale.

- Les médicaments d'administration parentérale qui doivent être stérilisés en phase terminale peuvent être remplis dans un environnement de classe C si le procédé ou le produit ne comportent pas un risque élevé de contamination microbienne. Parmi les situations à haut risque figurent les opérations de remplissage qui sont lentes, l'usage de contenants à large ouverture ou une exposition à l'environnement de contenants remplis mais non-scellés hermétiquement pour plus de quelques secondes.

4. Les médicaments d'administration non parentérale peuvent être remplis dans un environnement de classe C avant la stérilisation en phase terminale.

Médicaments non soumis à la stérilisation en phase terminale

5. Les produits d'administration parentérale stérilisés par filtration sont transformés, au minimum, dans un environnement de classe C.

6. Les médicaments d'administration non parentérale peuvent être transformés dans un environnement de classe D si des mesures supplémentaires sont prises pour minimiser la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés.

7. La filtration stérile requiert un filtre d'au moins 0,22 μm . L'intégrité du filtre est vérifiée avant et après son emploi au moyen d'une méthode appropriée comme le point de bulle, le test de diffusion ou le test du maintien de la pression.

8. Les opérations de remplissage sont effectuées sous des conditions locales de classe A dans un environnement général de classe B. Toutefois, un environnement de classe inférieure peut être acceptable dans la mesure où l'on utilise des techniques automatisées ou des techniques d'isolement spéciales validées pour démontrer qu'il n'y a aucun effet négatif sur la qualité du produit.



9. Les produits stériles, qui ne sont pas soumis à la filtration ni à la stérilisation en phase terminale, sont produits à partir de matières premières stériles et de matériaux d'emballage stériles dans une aire aseptique.

D01-06 La classification des aires aseptiques et propres repose sur les résultats des tests environnementaux obtenus en utilisant des méthodes d'échantillonnage acceptables et normalisées de l'air. De telles méthodes tiennent compte du volume d'air échantillonné, du nombre d'échantillons d'air prélevés à chaque emplacement précisé, ainsi que du nombre total d'emplacements d'échantillonnage. Ce dernier élément est basé sur le volume de la pièce et la nature des opérations y prenant place. Les méthodes d'échantillonnage employées durant la phase opérationnelle ne nuisent pas à la protection de la zone.

D01-07 *Autres moyens de stérilisation*

- La stérilisation par rayonnements sert principalement à stériliser les matières thermosensibles. Puisque les médicaments et les matériaux d'emballage sont radiosensibles, cette méthode n'est acceptable que lorsque l'absence d'effets nuisibles sur le matériel a été confirmée au préalable.
- La stérilisation à l'oxyde d'éthylène n'est utilisée que lorsque les autres méthodes sont impraticables. Des preuves sont disponibles pour démontrer que cette méthode n'a aucun effet nocif sur la drogue. Les conditions et le temps nécessaires pour dégazer le produit sont tels que le gaz résiduel et les produits de réaction sont réduits à des limites acceptables clairement définies.

PERSONNEL

D01-08 Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont maintenues, et il est demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de produits stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la diffusion de contaminants anormaux par leur quantité ou par leur type. Des vérifications de santé périodiques sont requises en vue de rechercher ces cas et les décisions concernant les dispositions (comme de permettre à un opérateur de participer à une opération particulière) sont prises lorsque nécessaire par un membre désigné du personnel qualifié.

D01-09 Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones reçoivent régulièrement une formation dans des disciplines concernant la fabrication des médicaments stériles; cette formation comporte des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il faut surveiller attentivement le personnel extérieur non formé qui est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple le personnel de sociétés d'entretien ou de construction).

D01-10 Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est aussi réduit que possible; cela est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles, dans la mesure du possible, s'effectuent de l'extérieur des zones.

D01-11 Les vêtements provenant de l'extérieur, ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée et le personnel entrant dans les vestiaires porte déjà le vêtement protecteur standard de l'usine. Le personnel change de vêtements et se lave selon une procédure écrite.

D01-12 Les vêtements sont adaptés aux différentes classes d'environnement dans lesquelles le personnel travaille. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-après.

Classe D : Les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement protecteur et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables sont portés.

Classe C : Les cheveux, la barbe et la moustache sont 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 de couvre-chaussures convenables. Le tissu ne doit pratiquement pas émettre de fibres ou de particules.

Classe A et B : Une cagoule enferme totalement les cheveux, la barbe et la moustache; cette cagoule est prise dans le col de la veste; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés sont portés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées; le bas du pantalon est inséré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère pra-



tiquement pas de fibres ni de particules et retient les particules émises par le corps.

D01-13 Un vêtement protecteur propre et stérilisé est fourni à chaque opérateur en zone de classe B chaque fois qu'il entre dans cette zone ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le permettent. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.

LOCAUX

D01-14 Dans la mesure du possible, les locaux sont conçus de façon à éviter l'entrée inutile du personnel de surveillance ou de contrôle. Les zones de classe B sont conçues de telle façon que toutes les opérations critiques puissent être observées de l'extérieur.

D01-15 Pour prévenir le dégagement ou l'accumulation de poussière et d'autres matières particulaires, les plafonds, murs et planchers des aires aseptiques et les murs et planchers des aires propres présentent des surfaces lisses imperméables qui permettent l'utilisation répétée d'agents de nettoyage et de désinfection.

D01-16 Pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, les locaux contiennent un minimum de rebords ou de tablettes en saillie et de pièces électriques et mécaniques. Des moulures sont exigées aux jonctions mur-plancher ou mur-plafond. Les murs, les planchers et les plafonds sont scellés hermétiquement aux endroits où des conduites et des tuyaux les traversent.

D01-17 Les faux plafonds sont scellés pour éviter toute contamination provenant de l'espace supérieur.

D01-18 Les dispositifs qui sont impossibles à nettoyer, comme certains rails de portes coulissantes, sont à éviter.

D01-19 Lorsque leur présence est nécessaire, les éviers et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à réduire le plus possible les risques de contamination microbienne. Les éviers et les égouts sont exclus des zones utilisées pour la fabrication aseptique.



D01-20 Seuls les vestiaires sont munis d'installations pour le lavage des mains.

D01-21 Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas, de façon à séparer les différentes phases de l'habillage et diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux sont ventilés efficacement avec de l'air filtré et sont à l'étape finale, en mode non opérationnel, de la même classe que la zone à laquelle il mène.

D01-22 Les conduites d'alimentation en air des zones propres et aseptiques sont munies de filtres d'une efficacité appropriée. On utilise des systèmes de circulation d'air à flux laminaire de conception appropriée.

D01-23 L'alimentation en air filtré dans les aires propres et aseptiques est conçue pour fournir un environnement de fabrication qui soit conforme aux classes voulues. Durant toute la phase opérationnelle, une circulation d'air filtrée à pression positive est maintenue par rapport aux zones voisines de classe inférieure. Une attention particulière est apportée à la protection de la zone à plus haut risque, c'est-à-dire l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires traités.

D01-24 Des systèmes avertisseurs préviennent le personnel si la pression ou le flux d'air diminuent en deçà des limites prédéterminées. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient est régulièrement relevé et enregistré.

MATERIEL

D01-25 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).

D01-26 L'équipement est conçu de manière à faciliter le nettoyage, la désinfection et la stérilisation. Les accessoires électroniques et les pièces d'équipement volumineux qui ne peuvent être soumis à ces traitements sont scellés de manière appropriée et adéquate ou sont convenablement isolés.



D01-27 Les appareils et les installations techniques sont, autant que possible, conçus et installés de façon à ce que l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur des aires propres ou aseptiques.

D01-28 Lorsque l'entretien de l'équipement doit s'effectuer dans les aires propres ou aseptiques, les instruments et les outils utilisés à cette fin sont propres et l'aire est nettoyée et désinfectée avant la reprise des opérations de fabrication si les normes de propreté et/ou d'asepsie n'ont pu être respectées pendant les opérations d'entretien.

D01-29 L'ensemble de l'équipement, y compris les stérilisateurs, les systèmes de filtration d'air et de traitement de l'eau, est entretenu, validé et contrôlé de façon planifiée; son approbation après l'entretien / la validation est justifiée par des documents.

SYSTEMES DE TRAITEMENT DE L'EAU

D01-30 Les installations de traitement de l'eau sont conçues, construites et entretenues de façon à assurer une production fiable d'eau de qualité appropriée. Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur rendement nominal. L'eau est produite, entreposée et distribuée de façon à réduire au minimum la croissance de micro-organismes et à prévenir d'autres types de contamination.

D01-31 La qualité de l'eau d'alimentation brute est établie selon les spécifications et elle fait l'objet d'une vérification régulière de conformité. Le plan d'échantillonnage tient compte des variations saisonnières. Les résultats sont conservés dans des dossiers.

D01-32 L'eau purifiée est employée comme eau d'alimentation dans les systèmes d'eau pour préparation injectable (EPPI) et les générateurs de vapeur propre. L'eau pour injection est produite soit par distillation soit par osmose inversée.

D01-33 L'EPPI est utilisée dans la transformation des produits d'administration parentérale et intraoculaires et des produits d'irrigation.

D01-34 Les systèmes d'eau purifiée et d'EPPI font l'objet d'une validation,



c'est-à-dire qu'il faut démontrer, avec documentation à l'appui, que les systèmes et les procédures qui y sont associés peuvent maintenir le niveau approprié de contrôle chimique et microbien en tenant compte des variations saisonnières.

D01-35 La limite du niveau d'endotoxines bactériennes dans l'EPPI et la limite d'action microbienne sont fixées ; soit 0,25 U.I./ml.

D01-36 Le réservoir de l'EPI est muni de filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des bactéries.

D01-37 La décontamination ou la régénération des systèmes de production d'eau est effectuée à intervalles réguliers prédéterminés et lorsque les dénombrements microbiens excèdent la limite établie dans une partie quelconque du système. Les actions de décontamination et de régénération sont effectuées selon un programme interne validé qui tient compte de la qualité initiale de l'eau et de la saisonnalité ou selon les recommandations des constructeurs des systèmes.

D01-38 Le système d'EPPI est maintenu à une température élevée et en circulation constante. La vitesse de l'eau à l'intérieur des tuyaux est suffisamment élevée pour empêcher l'adhésion microbienne. Le fonctionnement des équipements internes d'enregistrement de surveillance et de contrôle doit être validé.

D01-39 La tuyauterie est inclinée de manière à assurer l'égouttement complet du système. Le système est exempt de points morts.

D01-40 Les surfaces métalliques qui entrent en contact avec l'EPPI sont en acier inoxydable de type 316 au minimum.

D01-41 Pendant son utilisation (au cours de la transformation), l'EPPI est échantillonnée quotidiennement au minimum en deux points d'utilisation différents d'un jour à l'autre de façon à ce que tous les points soient vérifiés.

D01-42 Une revalidation des systèmes de production d'eau est exigée dans les situations suivantes:

- le système fait l'objet d'un entretien approfondi ou imprévu.
- de nouvelles sections ou de nouvelles parties sont ajoutées au système



ou en sont soustraites.

- on observe une perte de contrôle des paramètres chimiques ou microbiologiques.

D01-43 L'étendue de la revalidation est déterminée conjointement par le personnel responsable du contrôle de la qualité, de la maintenance et de la production et par le personnel de tout autre service approprié. Un protocole pré-approuvé est signé et daté par les parties intéressées.

DESINFECTION

D01-44 Les murs, les planchers, les plafonds et l'équipement de l'aire propre sont nettoyés et, au besoin, désinfectés conformément à une méthode écrite. La méthode doit faire une distinction entre le nettoyage journalier et le nettoyage effectué avant d'entreprendre la fabrication d'une drogue différente.

D01-45 Les murs, les planchers, les plafonds et l'équipement de l'aire aseptique sont nettoyés et désinfectés conformément à une méthode écrite. La méthode doit faire une distinction entre les procédures de désinfection et de nettoyage journaliers et les procédures de désinfection et de nettoyage effectués avant d'entreprendre la fabrication d'une drogue différente.

D01-46 Lorsque des désinfectants sont utilisés, il est recommandé d'en utiliser plusieurs types.

D01-47 Les désinfectants et détergents sont contrôlés sur le plan de la contamination microbienne et sont stériles lorsque utilisés dans des zones de classe A ou B. Les solutions diluées sont conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être repositées de façon prolongée que si elles ont été stérilisées. Les récipients en question ne sont pas remplis à nouveau.

D01-48 La fumigation des aires propres ou aseptiques peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

D01-49 Pendant la fabrication dans les aires propres et aseptiques on effectue, à des intervalles planifiés, des contrôles de comptages particuliers et microbiologiques de l'air et des surfaces. Lors d'une fabrication aseptique, ce

contrôle est effectué fréquemment pour vérifier que les caractéristiques de l'environnement sont conformes aux spécifications. Les résultats de ces contrôles sont examinés lors de la libération des lots de fabrication. Des contrôles supplémentaires sont nécessaires même en dehors des opérations de production, par exemple après une validation, un nettoyage ou une fumigation.

D01-50 Les méthodes de nettoyage sont validées et les procédures de désinfection sont surveillées.

PRODUCTION

Des précautions sont prises à tous les stades de traitement pour réduire au minimum la contamination.

D01-51 Les produits contenant des micro-organismes vivants ne sont pas préparés ou conditionnés dans les zones où a lieu la fabrication d'autres médicaments; cependant, les préparations à base de d'organismes non viables ou constitués d'extraits bactériens peuvent être conditionnées dans des locaux utilisés pour le conditionnement d'autres médicaments stériles à condition que leur inactivation ait été validée et que des procédures de nettoyage validées soient observées.

D01-52 Les activités dans ces zones sont limitées au strict minimum, particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs sont contrôlés et exécutés de façon méthodique, pour éviter la dispersion de particules et de micro-organismes. La température ambiante et l'humidité sont contrôlées et surveillées de façon à assurer le confort du personnel.

D01-53 Avant la stérilisation, les possibilités de contamination microbienne des matières premières et du matériel d'emballage doivent être minimales. Les spécifications comportent des normes de qualité microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

D01-54 Le matériel est stérilisé et introduit dans les aires aseptiques par l'entremise de stérilisateur à double accès munis de portes à accès contrôlé ou par une autre méthode validée.



D01-55 Il existe des normes écrites sur la qualité de l'air qui traitent notamment des numérations de micro-organismes et de matières particulaires dans les aires propres et aseptiques. Les analyses de numération microbienne sont effectuées au moins une fois par jour dans les aires aseptiques lorsque des opérations aseptiques de remplissage et de transformation y sont effectuées; elles sont effectuées à des intervalles appropriés dans les aires où ont lieu d'autres opérations de transformation.

D01-56 La présence de récipients et de produits susceptibles de libérer des fibres est réduite au minimum dans les aires propres et aseptiques.

D01-57 Après le nettoyage et la stérilisation, le matériel, les récipients de produit vrac et l'équipement sont manipulés de façon à ne pas être contaminés à nouveau. Il convient d'indiquer clairement à quel stade de traitement ils se trouvent.

D01-58 L'intervalle de temps entre le nettoyage et la stérilisation du matériel, des récipients de produit en vrac et de l'équipement, ainsi qu'entre leur stérilisation et leur utilisation, est le plus court possible. Une durée limite est fixée en fonction des conditions d'entreposage validées.

D01-59 L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien est le plus bref possible. Une durée limite est validée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation prescrites.

D01-60 L'eau utilisée dans la préparation des médicaments d'administration parentérale est soumise à des analyses d'endotoxines et est conforme aux spécifications approuvées.

D01-61 L'eau utilisée pour le rinçage final des diverses composantes des contenants utilisés pour les drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer la présence d'endotoxines, à moins que les composantes en question ne soient débarrassées subséquemment des pyrogènes qui pourraient s'y trouver.



D01-62 Tout gaz utilisé pour purger une solution ou comme atmosphère protecteur sur un produit subit une filtration stérilisante.

D01-63 La contamination microbiologique des produits (charge microbienne) est minimale avant la stérilisation. Une valeur limite est fixée pour cette contamination immédiatement avant la stérilisation. La limite est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée et du risque de pyrogènes. Toutes les solutions, notamment les préparations injectables de grand volume, sont filtrées sur un filtre antimicrobien, si possible immédiatement avant le remplissage. Lorsque des solutions aqueuses sont conservées dans des récipients étanches, toutes les ouvertures destinées à réduire la pression sont protégées, par exemple par des filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des bactéries.

D01-64 Des preuves documentées établissent la validation et la validité de chaque procédé de stérilisation. La validation et la validité des procédés de stérilisation sont vérifiées à intervalles réguliers mais au moins une fois par année et lorsque des modifications ou des changements importants sont apportés à l'équipement. Les schémas de chargement des stérilisateur doivent être établis et validés pour tous les procédés de stérilisation.

1. Stérilisation par la chaleur:

Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent également être utilisés mais ne devraient pas remplacer les mesures physiques.

Une période de temps suffisante est allouée pour que l'ensemble de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer la durée du cycle de stérilisation. Cette durée est déterminée pour chaque type de charge à stériliser.

- Après la phase à haute température du cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions sont prises afin d'éviter la contamination du chargement stérilisé pendant le refroidissement.

2. Stérilisation par la chaleur humide:

- La surveillance du procédé se fait en contrôlant à la fois la température et la pression. Les appareils de contrôle sont indépendants des instruments de mesure et des graphiques d'enregistrement. Lorsque des systèmes automatisés de contrôle et de surveillance sont utilisés à cette fin, ils doivent être validés afin que les paramètres des procédés critiques



soient respectés. Les déviations par rapport au système et au cycle sont enregistrées par le système et observés par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température indépendants est régulièrement surveillée. Pour les stérilisateurs munis d'un drain au bas de la chambre, il peut être nécessaire d'enregistrer la température à ce niveau pendant toute la durée du cycle de stérilisation. Des essais d'étanchéité de la chambre sont fréquemment pratiqués si une phase d'évacuation fait partie du cycle.

- Les articles à stériliser, autres que les produits contenus dans des contenants scellés, doivent être emballés si nécessaire, dans un matériel qui autorise l'élimination de l'air et la pénétration de la vapeur, tout en prévenant la re-contamination après la stérilisation. Toutes les parties de la charge sont en contact avec l'agent stérilisant à la température et dans des conditions de pression requises pendant la durée nécessaire.

- De la vapeur propre est utilisée pour la stérilisation et ne contient pas d'additifs en quantités, susceptibles de contaminer le produit ou l'équipement.

3. *Stérilisation par la chaleur sèche:*

- Le procédé utilisé prévoit une circulation d'air dans la chambre et le maintien d'une pression positive pour prévenir l'entrée d'air non stérile. L'air qui entre dans la chambre doit passer au préalable à travers un filtre HEPA.

4. *Stérilisation par irradiation:*

- La dose de rayonnements est mesurée pendant la procédure de stérilisation. Pour ce faire, des indicateurs de dosimétrie indépendants du débit de dose sont utilisés, permettant ainsi de mesurer la dose que reçoit le produit lui-même. Les dosimètres sont introduits dans le chargement en nombre suffisant et suffisamment rapprochés les uns des autres pour garantir la présence d'un dosimètre dans l'irradiateur en tout temps. Si les dosimètres utilisés sont en plastique, il convient de respecter la date limite de validité de leur calibrage. La lecture de la valeur de l'absorbance des dosimètres est effectuée dans un laps de temps prédéterminé après l'exposition aux rayonnements.

- Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme mesure de contrôle supplémentaire.

- Les procédures de manipulation des matériaux sont conçues de manière à prévenir les mélanges entre les matériaux irradiés et non irradiés. Des disques radiosensibles de couleur sont apposés sur chaque



emballage pour différencier ceux qui ont été exposés aux rayonnements de ceux qui ne l'ont pas été.

- La dose de rayonnements totale est administrée pendant une durée prédéterminée.

5. Stérilisation à l'oxyde d'éthylène:

- Le contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel; des précautions sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être enfermés dans des matériaux comme des cristaux ou des protéines séchées. La nature et la qualité des matériaux d'emballage peuvent affecter le procédé de façon significative.

- Avant l'exposition au gaz, les articles à stériliser sont pré-conditionnés à la température et au degré d'humidité requis par le procédé. Le temps nécessaire à cette opération est contre-balancé par le fait qu'il faut réduire au minimum le laps de temps avant la stérilisation.

- Chaque cycle de stérilisation est contrôlé au moyen d'indicateurs biologiques adaptés en utilisant le nombre convenable d'éléments et en les répartissant dans tout le chargement. Les renseignements ainsi recueillis sont annexés au dossier du lot de fabrication concerné.

- Pour chaque cycle de stérilisation, il convient de consigner la durée du cycle, la pression, la température et l'humidité dans la chambre pendant le procédé ainsi que la concentration de gaz et la quantité totale de gaz utilisé. La pression et la température sont enregistrées pendant toute la durée du cycle sur un graphique. Les relevés sont annexés au dossier du lot de fabrication.

- Après la stérilisation, le chargement est entreposé dans une atmosphère contrôlée et ventilée pour permettre la réduction des résidus de gaz et de produits de réaction à un niveau prédéterminé. Ce procédé est validé.

D01-65 On doit disposer d'une norme écrite conçue pour vérifier l'efficacité des opérations globales de remplissage aseptique. Cette norme exige, entre autres, l'exécution des opérations normales de remplissage aseptique à l'aide d'un milieu stérile.

DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION

D01-66 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.

D01-67 Les récipients scellés sous vide doivent subir des essais pour montrer la permanence du vide après un délai approprié et prédéterminé.

D01-68 Après le remplissage, les médicaments à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter toute contamination ou autre défaut. 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 QUALITE

D01-69 Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs de l'ensemble du lot de fabrication, mais ils comportent en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme d'avantage sujets à une contamination, par exemple:

- En cas de remplissage aseptique, les échantillons comprennent les premiers et les derniers contenants remplis ainsi que ceux remplis après chaque interruption de travail significative.
- Pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut penser à prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.
- Chaque chargement de stérilisateur est considéré comme étant une fraction du lot de fabrication (sous lot) pour le besoin des tests de stérilité.

D01-70 Le test validé de stérilité appliqué au produit fini n'est qu'une des mesures visant à garantir la stérilité. Il ne doit être interprété qu'à la lumière des dossiers de contrôle de l'environnement et de traitement du lot de fabrication.



D01-71 Les lots de fabrication qui n'ont pas satisfait à un premier essai de stérilité sont rejetés à moins qu'une enquête approfondie démontre hors de tout doute que le premier essai n'était pas valide. La considération à apporter aux essais de stérilité insatisfaisants est basée sur les lignes directrices énoncées dans les pharmacopées officielles.



CHAPITRE II - LIQUIDES, CREMES ET POMMADES

PRINCIPE

Les liquides, les crèmes et les 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 MATERIEL

D02-01 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.

D02-02 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.

D02-03 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

D02-04 La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée.

D02-05 La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.

D02-06 Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination. 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.

D02-07 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.

D02-08 Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.



CHAPITRE III - ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

PRINCIPE

L'échantillonnage est une opération au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

PERSONNEL

D03-01 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.

MATIERES PREMIERES

D03-02 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.



D03-03 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,
- les conditions de production et de contrôle des matières premières,
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

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

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

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

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
 - des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.
- le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières.

D03-04 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

D03-05 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 primaire 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.

CHAPITRE IV - FABRICATION DES MEDICAMENTS 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

D04-01 Les plantes à l'état brut (non traitées) 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 microorganismes 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.

D04-02 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.

D04-03 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

D04-04 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 à l'état brut.



Spécifications pour les matières premières

D04-05 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, exemple 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 des pesticides et les limites admises ;
- les essais visant à déterminer les contaminations fongique et microbienne, 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

D04-06 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 la température d'extraction et une description de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées

ECHANTILLONNAGE

D04-07 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 QUALITE

D04-08 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 du développement fongique, repérer les infestations, déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc...





CHAPITRE - V. FABRICATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS.

PRINCIPE

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ont des caractéristiques particulières qui tiennent à la nature biologique de la matière de départ. La sécurité de ces produits repose donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures ultérieures de fabrication, notamment d'élimination et d'inactivation d'éventuels agents contaminants. Sauf indication contraire, les chapitres généraux du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'appliquent aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Certaines des lignes directrices particulières s'y appliquent également, notamment celles concernant la fabrication des médicaments stériles.

GESTION DE LA QUALITE

D05-01 L'assurance de qualité doit couvrir toutes les étapes qui aboutissent au produit fini, depuis la collecte (y compris la sélection des donneurs, les poches à sang, les solutions anticoagulantes et les kits de tests) jusqu'au stockage, au transport, au traitement, au contrôle de la qualité et à la livraison du produit fini.

D05-02 Le sang ou le plasma utilisé comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être collectés dans des centres de collecte et testés dans des laboratoires soumis à inspection et agréés par une autorité compétente.

D05-03 Les procédures visant à déterminer l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma utilisés comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être décrites par le centre de collecte et consignées, avec les résultats des tests pratiqués sur les dons, dans des documents auxquels le fabricant du médicament doit avoir accès.

D05-04 Le contrôle de la qualité des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain doit être réalisé de manière que tout écart par rapport aux spécifications de qualité puisse être détecté.



D05-05 Les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains non utilisés qui ont fait l'objet d'un retour ne doivent pas être remis sur le marché.

LOCAUX ET MATERIEL

D05-06 Les locaux utilisés pour la collecte du sang ou du plasma doivent être de dimensions appropriées, construits et situés de manière à faciliter leur utilisation, leur nettoyage et leur entretien. La collecte, le traitement, la réalisation des tests sur le sang et le plasma ne doivent pas être effectués au même endroit. Des espaces appropriés doivent être prévus pour que les entretiens avec les donneurs puissent se dérouler en privé.

D05-07 Le matériel utilisé pour la fabrication, la collecte et les tests doit être conçu, qualifié et entretenu de manière à convenir à l'usage prévu, et ne doit présenter aucun danger. Un entretien et un étalonnage régulier doivent être réalisés et faire l'objet d'un rapport conformément aux procédures établies.

D05-08 La préparation des médicaments dérivés du plasma fait appel à des méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus, et des mesures doivent être prises pour éviter une contamination croisée entre produits traités et produits non traités. Les locaux et le matériel utilisés pour les produits traités doivent être spécifiques et distincts de ceux utilisés pour les produits non traités.

COLLECTE DE SANG ET DE PLASMA

La collecte du sang et du plasma doit être effectuée selon les bonnes pratiques transfusionnelles.

D05-09 Chaque donneur doit être clairement identifié lors de son accueil, puis de nouveau avant le prélèvement.

D05-10 Les étiquettes portant les numéros de dons doivent être revérifiées indépendamment pour s'assurer que le même numéro figure sur les poches de sang, sur les tubes d'échantillons et sur le dossier du donneur.

D05-11 Les poches à sang et les systèmes de plasmaphérèse doivent être examinés pour vérifier l'absence d'altération ou de contamination avant d'être

utilisés pour la collecte du sang ou du plasma. Afin de garantir la traçabilité, il y a lieu de relever le numéro de lot des poches à sang et des systèmes de masaphérèse.

RACABILITE ET MESURES POST-COLLECTE

05-12 La confidentialité doit être garantie, mais il doit exister un système permettant de suivre le cheminement de chaque don, à partir du donneur, d'une part, et à partir du produit fini et permettant l'identification du destinataire (établissement hospitalier ou professionnel de santé), d'autre part. En règle générale, l'identification du receveur incombe au destinataire.

PRODUCTION ET CONTROLE DE LA QUALITE

05-13 Chaque don de sang ou de ses dérivés doit préalablement à sa distribution ou son fractionnement, être testé à l'aide de méthodes validées, garantissant les meilleures sensibilité et spécificité pour la recherche de marqueurs spécifiques de certaines maladies transmissibles par le sang. Il s'agit notamment :

- de l'hépatite A (recherche des anticorps anti-hépatite A, HCV-Ac) ;
- de l'hépatite B (recherche de l'antigène de surface HBs Ag)
- du VIH (recherche des anticorps anti-VIH ou des antigènes du VIH)
- de la recherche des anticorps dirigés contre la syphilis (VDRL/TPHA)
- si possible, des marqueurs d'autres agents infectieux transmissibles par le sang.

05-14 Un résultat confirmé positif obtenu pour l'un quelconque de ces marqueurs rend automatiquement le sang concerné inacceptable (impropre au don) et l'unité de sang incriminée doit être détruite suivant des procédures appropriées. Pour le cas particulier de la syphilis, l'unité de sang testée négative peut être utilisée après un séjour continu de 72 heures à 4°C.

Pour le même don, on réalisera également certains tests immunologiques. Il s'agit :

- de la détermination du groupe sanguin et du facteur rhésus ;
- du phénotypage rhésus et d'autres groupes sanguins mineurs ;
- de la détermination du type d'hémoglobine (par la méthode d'électrophorèse).



D05-15 Les températures de stockage spécifiées pour le sang, le plasma et les produits Intermédiaires doivent être contrôlées et validées lors du stockage et du transport entre les centres de collecte et les locaux des fabricants ou entre les différents sites de fabrication. Les mêmes contraintes s'appliquent à la livraison de ces produits.

CONSERVATION DES ECHANTILLONS

D05-16 Si possible, des échantillons de chaque don doivent être conservés afin de faciliter toute procédure d'analyse rétrospective pouvant s'avérer nécessaire. Cette tâche incombe normalement au centre de collecte. Les échantillons de chaque mélange de plasma doivent être stockés dans des conditions adéquates pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini ayant la plus longue durée de conservation.

ELIMINATION DU SANG, DU PLASMA OU DES INTERMEDIAIRES REJETES

D05-17 Une procédure opératoire standard doit être prévue pour assurer l'élimination de manière sûre et efficace du sang, du plasma ou des intermédiaires.

SECURITE : cf RECONDITIONNEMENT



