

ANNEXE
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
CHAPITRE I : Dispositions générales

1 — Définitions

1.1 — Produits pharmaceutiques :

On entend par produit pharmaceutique : tout médicament tel que défini par la loi n° 73-55 du 3 août 1973, ou produit similaire notamment les accessoires de pansement ainsi que tout article destiné à véhiculer le médicament.

1.2 — Fabrication :

Toutes les opérations liées à la production pharmaceutique à partir de la réception des matières premières et des articles d'emballage en passant par leur transformation, leur conditionnement jusqu'à leur libération comme produit fini.

1.3 — Matières Premières :

Toute substance active ou inactive utilisée à l'exclusion des articles de conditionnement utilisés dans la fabrication d'un produit pharmaceutique.

1.4 — Article d'emballage :

Tout article utilisé pour le conditionnement et l'étiquetage d'un produit pharmaceutique.

1.5 — Spécification :

Exigence fixée pour les matières premières, les articles d'emballage, les produits semi-finis, les produits en vrac et les produits finis, concernant leurs caractéristiques physiques, chimiques et le cas échéant biologiques.

1.6 — Contrôle de qualité :

Mesures destinées à assurer la fabrication des lots de produits pharmaceutiques uniformes et conformes aux spécifications établies concernant l'identité, le dosage, la pureté et toutes autres caractéristiques.

1.7 — Quarantaine :

Etats de restriction réelle de la disponibilité de la substance à utiliser (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système) jusqu'à ce qu'une autorité désignée en accorde la libération.

1.8 — Produit semi-fini :

Toute substance ou mélange de substances devant passer par une ou plusieurs phases supplémentaires de fabrication pour devenir un produit en vrac.

1.9 — Produit en vrac :

Produit qui, pour devenir un produit fini doit être conditionné et libéré.

1.10 — Produit fini :

Produit qui, après être passé par toutes les phases de la fabrication et du contrôle de qualité a été libéré.

1.11 — Lot :

Quantité définie d'un produit obtenu au cours d'un ou de plusieurs processus de fabrication, de sorte qu'il soit homogène.

1.12 — Numéro de lot :

Désignation numérique, alphabétique ou alphanumérique donnée par la fabricant d'un lot dans un but d'identification.

1.13 — Date limite d'utilisation :

Date mentionnée en clair par le fabricant sur la base de la stabilité du produit pharmaceutique au delà de laquelle ce dernier ne doit pas être utilisé.

1.14 — Qualification :

L'exécution et l'enregistrement de teste sur un matériel d'équipement afin de démontrer que son aptitude à fonctionner est conforme aux exigences prévues.

1.15 — Validation :

Obtention et documentation de la preuve qu'une opération jugée fondamentale dans la fabrication, telle que la stérilisation, est fiable pour arriver au résultat prévu dans des limites définies.

1.16 — Documentation

Toutes les procédures, instructions et données écrites relatives à la production, les procédures écrites de contrôle de la qualité et les résultats de tests enregistrés, ayant trait à la fabrication d'un produit médicamenteux.

1.17 — Méthode analytique :

Description détaillée des procédures à suivre pour la réalisation des tests pour établir la conformité à une spécification.

1.18 — Assurance de qualité :

Ensemble de mesures prises pour s'assurer que les produits fabriqués possèdent les qualités attendues pour leur utilisation.

1.19 — Stérilité :

Absence totale d'organismes vivants.

Chapitre II :

Des règles de bonnes pratiques de fabrication

1 — Le personnel

1.1 — Principe :

La fabrication doit être effectuée et suivie par un personnel compétent, convenablement formé, vigilant, faisant preuve d'un bon comportement et dont les tâches sont bien définies.

1.2 — Interprétation :

1.2.1 Chaque établissement de fabrication de produits pharmaceutiques doit disposer d'un pharmacien responsable de la fabrication, un pharmacien responsable du contrôle de qualité ainsi que de plusieurs assistants dont les qualifications et les attributions sont fixées par arrêté.

1.2.2 L'établissement doit avoir un organigramme. L'étendue des responsabilités incombant à une seule et unique personne, ne doit impliquer aucun risque quant à la qualité. Le personnel à tous les niveaux doit avoir des responsabilités. Celles-ci seront consignées par écrit afin d'éviter les lacunes ou le double emploi.

1.2.3. On prendra soin de la formation continue du personnel à tous les niveaux. Le personnel doit être instruit en ce qui concerne les principes de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments, ainsi que l'exécution des tâches qui lui sont confiées. Toute autre personne (par exemple le personnel de maintenance, d'entretien et de nettoyage) — que ses obligations

amènent dans les zones de fabrication doit être instruite d'une façon semblable et surveillée en conséquence.

2. — Les locaux

2.1. Principe :

Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus de manière à :

- convenir à l'usage auquel ils sont destinés;
- 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 à ce dernier.

2.2. Interprétation :

2.2.1. En déterminant la convenance des locaux, on doit tenir compte des points suivants :

2.2.1.1. La juste proportion des locaux de travail et d'entreposage qui doivent permettre l'emplacement correct et logique des équipements et des produits afin :

- de minimiser le risque de confusion entre les différents produits pharmaceutiques et leurs constituants;
- d'éviter la contamination croisée;
- de minimiser le risque d'oubli ou d'exécution erronée de toute opération de fabrication ou de contrôle.

2.2.1.2. Les aspects physiques des locaux qui pourraient affecter la qualité des produits : les bâtiments doivent être conçus et construits de manière à empêcher la pénétration des insectes ou d'autres animaux, la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur des locaux et d'une aire à l'autre de l'usine.

Dans les zones de fabrication, les surfaces intérieures (parois, sols et plafonds) doivent être lisses et exemptes de fissures, ne doivent pas s'écailler et doivent permettre un nettoyage facile et si nécessaire la désinfection.

Les portes des aires de fabrication et de conditionnement qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence.

Les tuyaux, sources d'éclairage, point d'aération et d'autres éléments des services ne présentent pas de surfaces qui ne puissent être nettoyées.

Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la fabrication des produits pharmaceutiques sont clairement identifiées quant à leur contenu.

Les bouches de soufflage et les extractions d'air ainsi que la tuyauterie et les gaines qui y sont connectées devraient être installées de manière à éviter tout risque de contamination pour les produits.

Les conditions de travail (température, hygrométrie, niveau sonore) devraient être dépourvues de tout effet néfaste, soit direct, soit indirect, sur le produit.

La conception, l'agencement et les dimensions des zones de stockage devraient permettre une séparation efficace et ordonnée des différentes catégories de substances stockées, ainsi que la rotation des stocks.

3. Equipements

3.1. Principe :

L'équipement de fabrication doit être conçu, construit, disposé et entretenu de manière à :

- fonctionner selon l'usage pour lequel il est prévu;
- permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- éviter toute contamination de produit et récipients pendant la fabrication;

— empêcher la confusion ou l'omission d'un processus de fabrication.

3.2. — Interprétation :

3.2.1. La conception, la construction et la disposition des équipements doivent permettre le nettoyage, la désinfection et le contrôle de ceux-ci.

— les différents éléments des équipements en contact avec les matières premières, les produits semi-finis doivent être accessibles, amovibles, permettant le nettoyage;

— les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades doivent être munis d'assemblages qui peuvent être démontés et nettoyés;

— l'assemblage des filtres est conçu pour qu'il soit facile à démonter;

— chaque équipement doit être placé à des distances suffisantes par rapport aux autres et par rapport aux séparations et murs;

— la base des appareils fixes est scellée adéquatement au plancher aux points de contact;

— les équipements de fabrication et les ustensiles doivent être nettoyés soigneusement après chaque usage et si nécessaire stérilisés. Ils doivent être entretenus selon des instructions spécifiques écrites; le cas échéant, l'équipement sera démonté et nettoyé complètement, conformément à des instructions, afin d'empêcher la transmission de résidus d'opérations antérieures; des rapports écrits appropriés seront établis concernant de tels procédés;

3.2.2. Les équipements ne doivent pas contribuer à l'incorporation de matières étrangères aux produits fabriqués;

3.2.2.1. Les surfaces en contact avec les matières premières, les produits semi-finis ou les produits finis doivent être lisses et fabriqués à partir d'un matériau non toxique, résistant à la corrosion, non réactif au produit fabriqué et pouvant être soumis à des nettoyages et à des désinfections répétés.

3.2.2.2. La conception du matériel est telle qu'elle minimise la possibilité de la contamination du produit par un lubrifiant ou autres substances d'entretien.

3.2.2.3. Les pièces en bois et l'équipement fabriqué de toute substance susceptible de générer des particules ou de retenir des bactéries ne doivent ni venir en contact avec les matières premières, les produits semi-finis ou les produits finis, ni les contaminer.

3.2.2.4. Les chaînes et les engrenages de transmission sont adéquatement recouverts ou placés dans un espace clos.

3.2.2.5. Les réservoirs, trémis et autres appareils semblables sont murs de couvercles

3.2.2.6. Le matériel servant aux mélanges, au tamisage et à l'incorporation devrait être muni d'un dispositif d'extraction de la poussière.

3.2.2.7. Les machines à comprimer devraient être équipées de dispositifs efficaces de contrôle de la poussière et situées de manière à éviter le mélange des produits;

3.2.3. L'équipement doit être utilisé de façon à prévenir toute contamination;

3.2.3.1. Les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne doivent contenir qu'une matière première, qu'un produit semi-fini ou qu'un produit fini à la fois, à moins que des mesures ne soient prises pour prévenir la contamination.

3.2.3.2. L'équipement ne doit pas être utilisé en des endroits où des contaminants puissent tomber dans les matières traitées.

3.2.3.3. L'équipement doit être disposé de façon à faciliter le déplacement des matières et à réduire le va-et-vient du personnel.

3.2.4. L'équipement est gardé en bon état lorsqu'il est utilisé :

3.2.4.1. : S'il y a un risque potentiel de contamination du produit, les surfaces de l'équipement ne doivent présenter ni peinture pelée, ni fissures ou autres défauts.

3.2.4.2. Les joints doivent être fonctionnels

3.2.4.3. Les recours à des artifices temporaires, comme l'emploi de ruban adhésif, doivent être évités.

3.2.4.4. Les pièces en contact avec les substances sont maintenues en bon état, de façon à obtenir des produits qui satisfont aux spécifications;

3.2.5. L'équipement doit être retiré des locaux lorsqu'il est hors d'usage.

4. — Hygiène

4.1. Principe

Tout établissement pharmaceutique doit disposer de programmes d'hygiène détaillés écrits et adaptés à chaque secteur de l'usine; ces programmes comportent des instructions relatives à l'hygiène générale et personnelle devant être appliquées; leur application doit être périodiquement évaluée.

4.2. Interprétation

4.2.1. Toute entreprise pharmaceutique doit détenir dans ses locaux un programme, écrit d'hygiène. Ce programme contient des méthodes qui décrivent :

4.2.1.1. Toutes les exigences de nettoyage applicables à toutes les aires de production de l'usine, en insistant sur les aires de fabrication nécessitant une attention spéciale.

4.2.1.2. Les exigences de nettoyage applicables à l'équipement de fabrication.

4.2.1.3. La fréquence de ces opérations.

4.2.1.4. Les produits de nettoyage utilisés, leur concentration et l'équipement utilisé à cette fin.

4.2.1.5. Les procédés visant à disposer des déchets et des débris.

4.2.1.6. Les méthodes de lutte antiparasitaire.

4.2.1.7. Les précautions requises permettant de prévenir la contamination d'un produit lorsque des rongicides, des insecticides et des agents de fumigation sont utilisés.

4.2.1.8. Les méthodes relatives au contrôle microbien et au contrôle environnemental y compris les limites acceptables, dans les aires où les produits vulnérables sont fabriqués.

4.2.1.9. Le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

4.2.2. Le programme d'hygiène appliqué doit être efficace pour prévenir les conditions non hygiéniques;

4.2.3. Les personnes qui surveillent l'application du programme d'hygiène doivent être qualifiées de par leur formation et leur expérience.

4.2.4. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits séparés.

4.2.5. Hygiène personnelle;

La santé des employés, leur comportement et leurs vêtements peuvent contribuer à la contamination du produit. Une mauvaise hygiène personnelle réduira à néant le meilleur programme d'hygiène et augmentera considérablement le risque de contamination du produit.

Un niveau élevé de propreté individuelle devrait être maintenu par tous ceux qui participent à la production.

4.2.5.1. Les exigences minimales relatives à l'hygiène doivent être disponibles par écrit, elles doivent prévoir :

— un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;

— une évaluation de la santé des employés après leur retour au travail à la suite d'une absence due à une maladie transmissible.

— les mesures à prendre dans le cas d'un diagnostic positif ou en présence d'un cas susceptible de présenter un danger pour les consommateurs des produits;

— un programme d'examen régulier des employés;

4.2.5.2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences relatives aux vêtements ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel de l'établissement et aux visiteurs, notamment :

— le sort de vêtements propres et de couvre-chef de protection lorsqu'il y a risque de contamination des matières premières ou des produits en cours de fabrication;

— l'interdiction de manger, de fumer ou de se livrer à des pratiques non hygiéniques sur les lieux de traitement;

— les exigences d'hygiène personnelle à observer, particulièrement la propreté des mains;

— des mesures doivent être prises pour s'assurer qu'aucune personne souffrant d'une maladie transmissible ou ayant des lésions ouvertes à des parties exposées du corps ne soit engagée à la fabrication de produits pharmaceutiques;

— pour éviter toute atteinte à leur santé, le personnel manipulant des matières dangereuses ou actives doit, au besoin, porter des vêtements, chaussures et coiffures de protection, ainsi que des masques anti-poussière et lunettes etc...

Ces accessoires de protection doivent rester dans les locaux où ils sont utilisés ou dans les lieux prévus à cet effet.

5. — Fabrication

5.1. Principe

La fabrication doit être effectuée et surveillée par un personnel compétent, selon des procédures écrites et détaillées; des dispositions doivent être prises pour assurer l'identification du produit à chaque étape de sa transformation pour éviter tout risque de contamination et de confusion.

5.2. Interprétation :

5.2.1. Procédés de fabrication :

La fabrication doit se faire en accord avec la prescription de fabrication

5.2.1.1. Le personnel de production devrait suivre des procédures définies et autorisées pour chaque stade, chaque procédé de fabrication, c'est-à-dire que la fabrication d'un produit devrait se dérouler en conformité avec la formule officielle et la méthode officielle consignée dans le dossier de fabrication du lot et le dossier de conditionnement du lot.

5.2.1.2. Avant de débiter toute opération de fabrication, on aura pris des mesures pour assurer la propreté de la zone de travail et du matériel et à en évacuer les matières premières, article de conditionnement, produits, résidus de produits ou documents sans utilité pour l'opération prévue;

5.2.1.3. La fabrication doit être surveillée et effectuée par des personnes compétentes;

5.2.1.4. L'équipement et les récipients doivent être libellés sans équivoque et par un étiquetage approprié;

5.2.1.5. Chaque atelier de fabrication doit procéder à l'enregistrement des activités du jour;

5.2.1.6. Les opérations jugées fondamentales telles que la stérilisation doivent être validées;

5.2.1.7. La manipulation des substances et produits secs pose des problèmes de contrôle de la poussière et de la contamination croisée. Chaque fois que c'est possible, on devrait recouvrir à des systèmes de fabrication clos pour retenir la poussière.

5.2.1.8. Le mode de fabrication de liquides, crèmes et pommades devrait être de nature à assurer leur protection contre la contamination microbienne ou autre. Le recours à des systèmes clos pour la fabrication et le transfert est conseillé chaque fois que possible.

5.2.2. Matières premières :

5.2.2.1. Le maniement de toutes les matières premières, c'est-à-dire la réception et la mise en quarantaine, le prélèvement des échantillons, l'identification, l'examen de conformité aux

spécifications établies, la libération ou le rejet, le stockage et la dispensation doit se faire selon des instructions écrites.

5.2.2.2. La précision des appareils servant aux pesées et aux mesures devrait être vérifiée régulièrement, et ces appareils devraient avoir la capacité, la précision et la sensibilité adaptées à la quantité de substances à peser ou à mesurer.

5.2.3. Produits semi-finis et produits en vrac :

5.2.3.1. Les produits semi-finis et les produits en vrac achetés comme tels seront traités lors de la réception comme les matières premières.

5.2.3.2. Les produits en vrac doivent normalement être identifiés avant les opérations de remplissage, d'emballage ou d'étiquetage.

5.2.3.3. Les produits semi-finis et produits en vrac doivent être étiquetés de manière évidente et précise et correctement entreposés.

5.2.4. Articles de conditionnement :

5.2.4.1. Il y a lieu de consacrer la même attention au maniement et au contrôle du matériel d'emballage qu'à celui des matières premières.

5.2.5. Conditionnement :

5.2.5.1. Une attention particulière doit être consacrée à toutes les phases, afin d'éviter des erreurs de conditionnement et d'étiquetage.

5.2.5.2. L'ensemble des opérations de conditionnement devrait se dérouler conformément aux directives formulées dans le dossier de conditionnement du lot.

5.2.5.3. Avant d'entreprendre toute opération de conditionnement, on vérifiera que la zone de travail et le matériel sont propres et ont été débarrassés des produits, résidus de produits, substances, étiquettes ou documents inutiles pendant l'opération concernée.

5.2.5.4. Les produits d'aspect semblable ne devraient pas être conditionnés à proximité les uns des autres, sauf s'il existe une séparation physique.

5.2.6. Fabrication et contrôle des produits médicamenteux stériles :

5.2.6.1. Principes :

La fabrication des produits stériles demande un surcroît de précaution et un soin particulier sur les détails afin d'éliminer les risques de contamination par les microbes ou les particules; l'habileté, la formation et les attitudes du personnel concerné jouent un rôle très important. Tous les produits stériles doivent être fabriqués dans des conditions soigneusement contrôlées et surveillées;

Afin d'assurer la stérilité, des précautions spéciales sont nécessaires lors de la fabrication aseptique des produits non soumis à une stérilisation finale.

Pour la fabrication aseptique, les pièces comportant un écoulement d'air filtré classique et des postes de travail protégés sous forme de hottes à air filtré ou de protection par flux d'air laminaire sur les lieux ponctuels de travail, sont généralement préférables aux pièces à flux d'air laminaire.

Il est vital que la contamination microbienne des zones propres et aseptiques ne dépasse pas des limites acceptables.

La surveillance de la contamination microbienne dans ces zones devrait faire appel à des méthodes telles que «boîtes à prélèvement d'air», échantillonneurs d'air, écouvillons de surface etc...

5.2.6.2. Personnel

Le personnel appelé à travailler dans les zones propres et aseptiques devrait être sélectionné avec soin, afin que l'on ait l'assurance de pouvoir compter sur lui pour observer les disciplines nécessaires, et que l'on soit sûr qu'il ne présente aucune affection ni aucun état entraînant un risque microbiologique anormal pour le produit.

Le nombre de personnes présentes dans les zones propres et aseptiques, lorsque le travail est en cours, devrait être réduit au minimum nécessaire.

L'ensemble du personnel (y compris celui chargé de l'entretien du matériel) travaillant dans ces zones devrait recevoir une formation aux disciplines relatives à la fabrication soignée de produits stériles.

5.2.6.3. Habilement :

Le personnel pénétrant dans les zones propres et aseptiques devrait revêtir une tenue spéciale.

Dans les zones aseptiques, le personnel devrait porter une combinaison une-pièce ou deux-pièces stérilisée, à col montant et reserrée aux poignets et aux chevilles;

Les vêtements personnels encombrants ou pelucheux devraient être retirés avant d'enfiler la tenue prévue pour les zones propres ou aseptiques.

5.2.6.4. Locaux :

Les différentes pièces où se déroule la production devraient être alimentées par une arrivée et une circulation effective d'air sous pression positive passant à travers des filtres d'efficacité voulue et qui maintiennent une différence de pression positive par rapport aux zones adjacentes dans toutes les conditions opératoires.

La température et l'humidité ambiantes devraient être maintenues à un niveau tel qu'elles n'entraîneront pas une transpiration excessive des opérateurs revêtus de leur tenue de protection.

L'accès aux zones propres et aseptiques devrait être réservé aux personnes autorisées, qui n'y entreront qu'après être passées par le vestiaire où elles échangent la tenue normale de l'usine contre la tenue de protection spéciale. Les vestiaires devraient être équipés de sas et balayés par de l'air filtré à une pression positive inférieure à celles des zones de fabrication propres et aseptiques. Le personnel devrait se changer conformément à une procédure écrite.

6. Contrôle :

6.1. Principe :

Tout établissement de fabrication pharmaceutique doit comprendre une structure de contrôle de la qualité supervisée, par un spécialiste dûment qualifié. Cette structure doit être un service organisationnel distinct, relevant directement du pharmacien responsable et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris ceux de la production et des ventes. Ce service contrôle toutes les matières premières, articles de conditionnement et d'emballage, les produits semi-finis et les produits finis.

6.2. Interprétation :

6.2.1. Les principales attributions du service de contrôle de qualité :

6.2.1.1. L'évaluation et l'approbation des instructions écrites pour l'exécution de chaque technique de production et d'analyse notamment :

— les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits semi-finis, les produits en vrac et les produits finis;

— les procédures écrites d'échantillonnage;

— les instructions concernant l'hygiène générale et personnelle;

6.2.1.2. Assurer l'application de ces instructions.

6.2.1.3. Evaluer les dossiers de fabrication des lots

6.2.1.4. Tenir les dossiers d'analyses relatifs à l'examen de tous les échantillons prélevés. Ces dossiers doivent comporter :

— les résultats y compris les observations et les calculs de chaque analyse effectuée pour s'assurer que le produit satisfait aux spécifications écrites;

— la référence des spécifications appliquées;

— la signature de la ou des personnes qui ont effectué le contrôle de qualité;

— le rapport final, la décision prise et l'attestation datée du responsable dûment habilité;

6.2.1.5. L'acceptation ou le rejet.

6.2.1.6. Assurer la stabilité des produits, cela par :

— la surveillance des conditions de stockage des matières premières, des produits finis et semi-finis;

— l'évaluation de la qualité et de la stabilité des produits finis et, le cas échéant, des matières premières et des produits semi-finis;

— l'établissement des dates limites d'utilisation et des spécifications de conservation en se basant sur les résultats des épreuves de stabilité relatives aux conditions de stockage;

6.2.1.7. Etre responsable des enquêtes lors des réclamations concernant la qualité des produits.

6.2.1.8. Conserver les dossiers de fabrication et les échantillons de référence.

6.2.2. Le laboratoire de contrôle de qualité :

6.2.2.1. Il est essentiel que les laboratoires de contrôle disposent d'installations appropriées et d'un personnel convenablement formé, si l'on veut que toute procédure analytique, qu'elle soit de nature chimique, biologique ou microbiologique, aboutisse à des résultats fiables.

6.2.2.2. — La conception, l'équipement, l'entretien et les dimensions des laboratoires de contrôle devraient être adaptés aux opérations qui s'y déroulent et prévoir la rédaction et l'enregistrement de données, de même que la conservation de documents et d'échantillons.

6.2.2.3. — Les laboratoires chimiques, biologiques et microbiologiques doivent être séparés les uns des autres, ainsi que des zones de fabrication.

6.2.2.4. — Les appareillages et instruments utilisés dans les laboratoires de contrôle devraient être adaptés aux méthodes d'analyse appliquées;

6.2.2.5. — Les appareillages et instruments devraient faire l'objet d'un entretien et d'un étalonnage à des intervalles spécifiés. Un mode d'emploi écrit devrait exister pour chaque instrument.

6.2.2.6. Les laboratoires de contrôle et le matériel devraient être maintenus propres, conformément à des programmes de nettoyage écrits.

6.2.2.7. Le personnel devrait porter une tenue de protection propre, adaptée aux tâches effectuées.

6.2.2.8. Les réactifs composés dans le laboratoire même devraient être préparés par des personnes ayant les qualifications pour le faire, suivant des procédures établies. L'étiquetage devrait faire apparaître s'il y a lieu la concentration, le facteur d'étalonnage, la durée de conservation et les conditions de stockage.

6.2.2.9. Des contrôles aussi bien positifs que négatifs devraient être pratiqués pour vérifier le caractère approprié des milieux de cultures microbiologiques.

6.2.2.10. Les étalons de référence et tout étalon secondaire, préparés à partir de ceux-ci devraient être datés, conservés, manipulés et utilisés de telle manière que leur qualité n'en soit pas compromise.

6.2.2.11. Le prélèvement des échantillons devrait se faire de telle sorte que ceux-ci soient représentatifs des lots de substance sur lesquels ils sont prélevés, en accord avec des procédures d'échantillonnage écrites approuvées par le responsable du contrôle de la qualité.

6.2.2.12. Les échantillons conservés devraient être considérés comme faisant partie des archives du laboratoire.

6.2.2.13. — Le contrôle des échantillons devrait s'effectuer conformément aux méthodes analytiques auxquelles les spécifications correspondantes font référence.

6.2.2.14. — Les contrôles en cours de fabrication réalisés par le personnel de production devraient se dérouler selon des méthodes approuvées par le responsable du contrôle de la qualité.

6.2.3. Assurance de la qualité.

Les objectifs de l'assurance de la qualité sont atteints lorsque l'utilisation des procédures établies, quant elles sont suivies, permet d'obtenir un produit qui correspond aux spécifications, et lorsque le produit fini :

a — Contient les composants corrects dans des proportions correctes;

b — a été fabriqué correctement, suivant les procédures définies;

c — Est de la pureté désirée;

d — Est contenu dans l'emballage correct;

e — Porte l'étiquette correcte (ou est au moins identifié ou marqué d'une façon valable);

f — Est stocké, distribué et manipulé dans des conditions telles que la qualité est préservée pendant sa durée de vie définie et attendue...

6.2.4. *l'Auto-Inspection*

Pour assurer l'application stricte de tous les procédés de fabrication et de contrôle prescrits, il est recommandé que l'établissement pharmaceutique désigne un expert ou un groupe d'experts qui sera chargé de procéder régulièrement à des inspections indépendantes de l'ensemble des procédures de fabrication et de contrôle. Ces experts doivent être aussi indépendants que possible au cours de leur inspection.

7 — *Entreposage*

7.1 Principe :

Les produits finis doivent être entreposés dans des conditions appropriées. Des dispositions doivent être prises pour permettre en cas de réclamation, la vérification de leur qualité et le cas échéant leur retrait rapide du marché.

7.2 *Interprétation*

7.2.1. *Entreposage* : les produits finis doivent être entreposés dans des conditions appropriées de manière méthodique permettant la séparation des lots et la rotation du stock ainsi que le nettoyage requis.

7.2.2. *Distribution* :

7.2.2.1. Les registres doivent être établis pour la distribution de chaque lot d'un produit afin de faciliter, si nécessaire, le retrait du lot.

7.2.2.2. Le Ministère de la Santé Publique doit être informé sans délai, par le fabricant du retrait ou de l'interdiction d'utilisation de tout lot distribué.

7.2.3. *Réclamation et Produits Défectueux* :

7.2.3.1. Le fabricant doit disposer d'instructions écrites pour le traitement des réclamations concernant la qualité d'un produit pharmaceutique. Les réclamations seront soumises immédiatement à une enquête approfondie et les faits seront consignés.

7.2.3.2. Le fabricant doit entretenir un système de repérage d'informations lui permettant la recherche de tous les produits qui auraient pu être affectés par une erreur répétée ou un défaut dans les procédés de l'entreprise.

7.2.4 *Produits rejetés* :

Le fabricant doit disposer d'instructions écrites concernant la destination des produits rejetés, qu'il s'agisse de matières premières, de produits en vrac d'articles d'emballage ou de produits finis.

Ces produits rejetés doivent être identifiés visiblement comme tels et entreposés séparément dans l'attente de leur destruction, sur transformation ou de leur retour aux fournisseurs.

7.2.5. Tout établissement de fabrication ou d'importation de produits pharmaceutiques doit conserver des échantillons de chaque lot distribué pendant une période allant au moins jusqu'à la date limite d'utilisation, et en quantité suffisante pour permettre la détermination de la conformité du produit à ses spécifications.

8. Documentation

8.1. — Principe :

Toutes les opérations relevant de la fabrication, du contrôle de l'hygiène et de la distribution des produits pharmaceutiques doivent être effectuées selon des procédures conformément aux bonnes pratiques de fabrication. De même à chaque lot de produits distribués, doit correspondre un document distinct traçant les différentes opérations.

8.2. Interprétation

8.2.1. Instructions et prescriptions :

8.2.1.1. Des instructions écrites doivent être disponibles couvrant toute phase de fabrication, de stockage, et de contrôle de la qualité. Elles seront mises à jour si nécessaire.

8.2.1.2 A chaque produit doit correspondre une prescription de fabrication fixant par écrit les matières premières et articles d'emballage (qualité et quantité) ainsi que les procédés de fabrication et de contrôle.

8.2.1.3. Des personnes compétentes, ayant l'expérience de la fabrication et du contrôle de la qualité sont responsables du contenu de ces instructions et de ces prescriptions et de leur distribution à l'intérieur de l'entreprise.

8.2.1.4. Les prescriptions de fabrication ne doivent contenir aucune correction écrite à la main, si des modifications sont nécessaires la prescription de fabrication est révisée.

Les prescriptions périmées sont retirées, mais conservées comme référence. Les copies de prescription de fabrication doivent être présentées de manière à éliminer toute possibilité d'erreurs de transcription.

8.2.2. Documentation du lot : Dossier de fabrication du lot

Il y a lieu de préparer un compte rendu de fabrication pour chaque lot fabriqué. Il doit consister en une copie des parties essentielles de la prescription de fabrication et doit contenir, après avoir été complété au cours de la fabrication, les éléments suivants :

- Le nom et la forme de la préparation, la formule complète et le numéro du lot;
- Les dates des différentes phases de fabrication;
- Les détails concernant la fabrication y compris la mention de l'équipement principal utilisé;
- Le numéro du lot (ou numéro de contrôle analytique) de chaque matière première utilisée pour la préparation du lot;
- Des notes concernant les contrôles effectués en cours de fabrication et les résultats obtenus (y compris les rendements);
- Les initiales des opérateurs et la signature datée de la personne responsable de la fabrication;
- Tous les comptes-rendus analytiques relatifs au lot ou une référence permettant de les retrouver;
- La décision concernant la libération ou le rejet du lot avec la signature datée de la personne responsable de la décision. Dans le cas de rejet les dispositions entreprises doivent être mentionnées.

Dossier de Conditionnement du lot

— Au cours du conditionnement, on notera au fur et à mesure dans le dossier de conditionnement du lot les éléments suivants :

- a — Numéro du lot du produit en vrac à conditionner;

b — Date de début et de fin de conditionnement et dates des étapes intermédiaires importantes;

c — Signature de la personne ayant fait sortir du magasin le produit en vrac et les articles de conditionnement externe et de la personne ayant confirmé leur nature correcte et leur quantité;

d — Quantités totales des articles de conditionnement utilisés, avec une référence aux articles de conditionnement de base et imprimés permettant l'identification du lot.

8.2.3. Conservation des dossiers de fabrication, des dossiers de conditionnement et d'échantillons de référence.

Les comptes-rendus relatifs à chaque lot doivent être conservés au moins jusqu'à la date limite d'utilisation du produit.