

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS (BPF)

Généralités:

- Différents niveaux de qualité= processus qui assure la sécurité de la production, par la définition et la mise en pratique de tous les éléments nécessaires



- Les bonnes pratiques de fabrication, traduction de Good Manufacturing Practices (GMP), est une notion d'assurance de la qualité. Établies par des États ou la Commission européenne dans le cadre du développement des "démarches qualité", elles désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire.

L'OMS définit les BPF comme étant

« un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM . »

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au **contrôle de la qualité**.

- Les BPF ont été développées en 1978 par la "Food and drug administration" suite à des nombreux accidents qui ont touché la santé publique. Leur but est d'assurer la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Elles fournissent **les directives minimales** à mettre en place pour garantir qu'un médicament répond aux exigences de **sécurité, qualité et efficacité**.

- Elles garantissent une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi (usage) et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit.

Définit un système de qualité que le fabricant utilise afin de produire un produit de qualité.

A qui s'adressent-elles?

Les bonnes pratiques de fabrication

Aux fabricants ...

- de produits pharmaceutiques
- de matières premières actives
- de produits thérapeutiques annexes
- de produits cosmétiques



fabricants de produits de santé



fournisseurs de ces fabricants

Réglements du code of federal regulations (CFR) décrivant les méthodes, équipement, bâtiments et contrôles exigés pour la production des:

- Produits humains et vétérinaires
- Dispositifs médicaux
- Aliments industriels

- Réglementation américaine
 - 21 CFR (Code of Federal Regulations) partie 210
 - 21 CFR (Code of Federal Regulations) partie 211
 - 21 CFR (Code of Federal Regulations) partie 11

- Réglementation canadienne:

Bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2 en vigueur le 1er février 2003

- Réglementation européenne

Les BPF –édition 2002 sont harmonisées avec les normes internationales de OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de la Pharmaceutical Inspection Cooperation /Scheme (PIC/S) et la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH), le tout en accord avec les Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM)

● Les BPF couvrent l'ensemble du procédé de fabrication:

- ✓ définition de celui-ci ;
- ✓ validation des étapes critiques de la fabrication ;
- ✓ Locaux ;
- ✓ Stockage ;
- ✓ Transport ;
- ✓ Qualification et formation appropriées du personnel pour la production et le contrôle de la qualité ;
- ✓ Dossier de fabrication et de distribution des lots permettant de retracer l'historique complet des produits.

- La validation dans le cadre des BPF consiste à s'assurer que les établissements, leurs systèmes, leur matériel, les procédés et les méthodes d'essai sont bien contrôlés pour pouvoir fabriquer uniformément des produits de qualité.

- Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une personne qualifiée qui doit être un pharmacien: **le pharmacien responsable** dont l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, **le prototype.**

«le pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue. »

- Pour pouvoir assumer une telle responsabilité, il est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de **la gestion de la qualité** qui ont conduit aux **BPF** des médicaments.
- En fabrication, l'assurance de qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes; c'est celle du **prototype** qui est fixé dans la période de **la conception**.

Les BPF ont pour objectif de :

- Limiter les risques de contamination des produits par un autre produit, ou un contaminant interne et externe ;
- Limiter les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.
- De reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM.

- Elles insistent également sur les pratiques d'hygiènes et d'organisation à mettre en place. De nombreux secteurs industriels, comme celui de l'agroalimentaire, utilisent le terme de "Bonnes pratiques" pour qualifier leurs normes de qualité.

I. 1. Les exigences de base des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes:

- I. Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;**
- II. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées;**

III. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- a. un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- b. des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- c. du matériel et des services adéquats ;
- d. des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- e. des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- f. un stockage et des moyens de transport appropriés.

- IV. Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- V. Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- VI. Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

- VII. Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées;
- VIII. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles;
- IX. La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;

- X. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

- XI. Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

I.2. Les (10) Grands principes des BPF

- 1) **ÉCRIRE** les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- 2) **SUIVRE** scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- 3) **RENSEIGNER** rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

- 4) **PROUVER** que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- 5) **INTÉGRER** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- 6) **EFFECTUER LA MAINTENANCE** des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

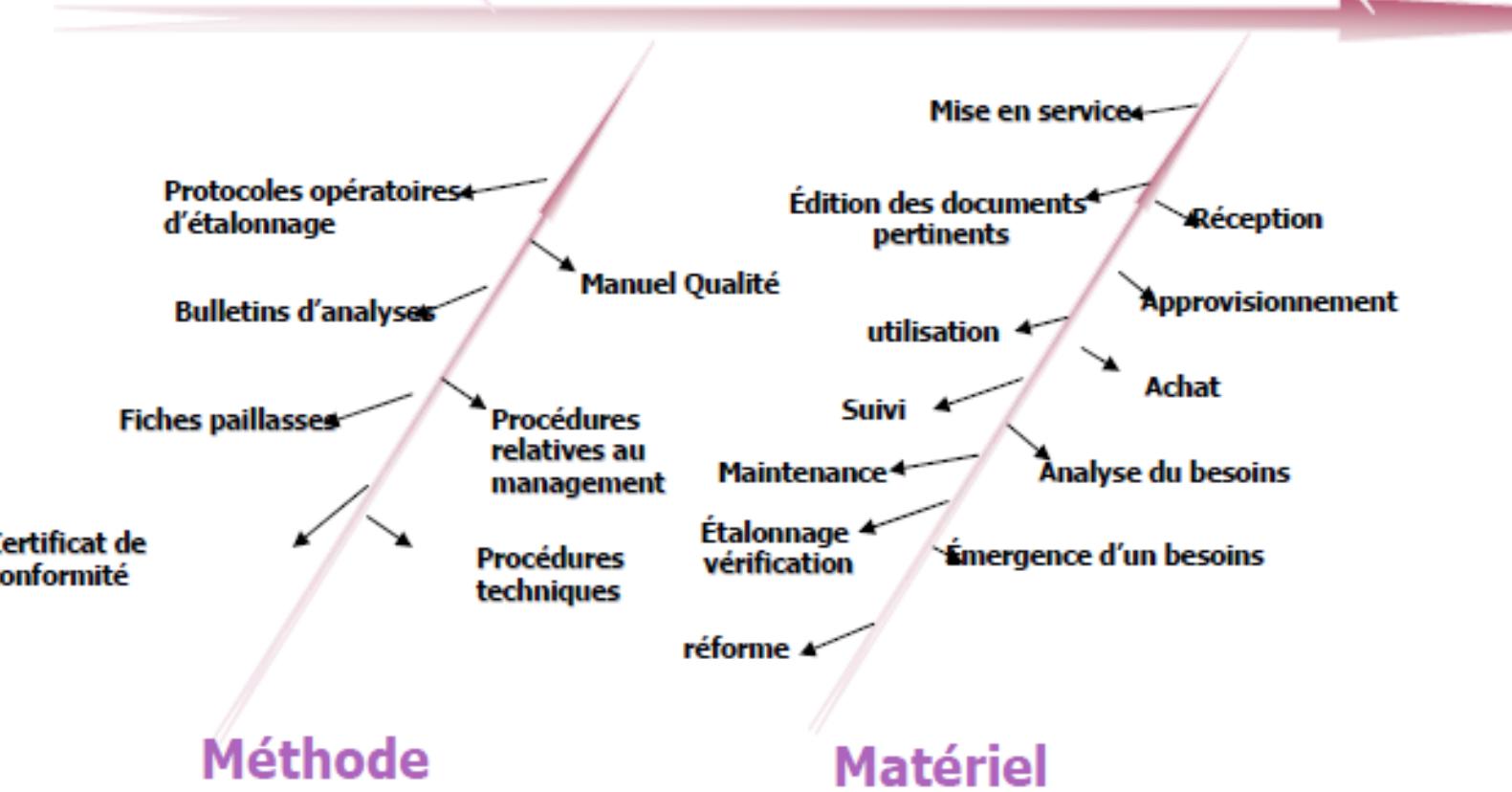
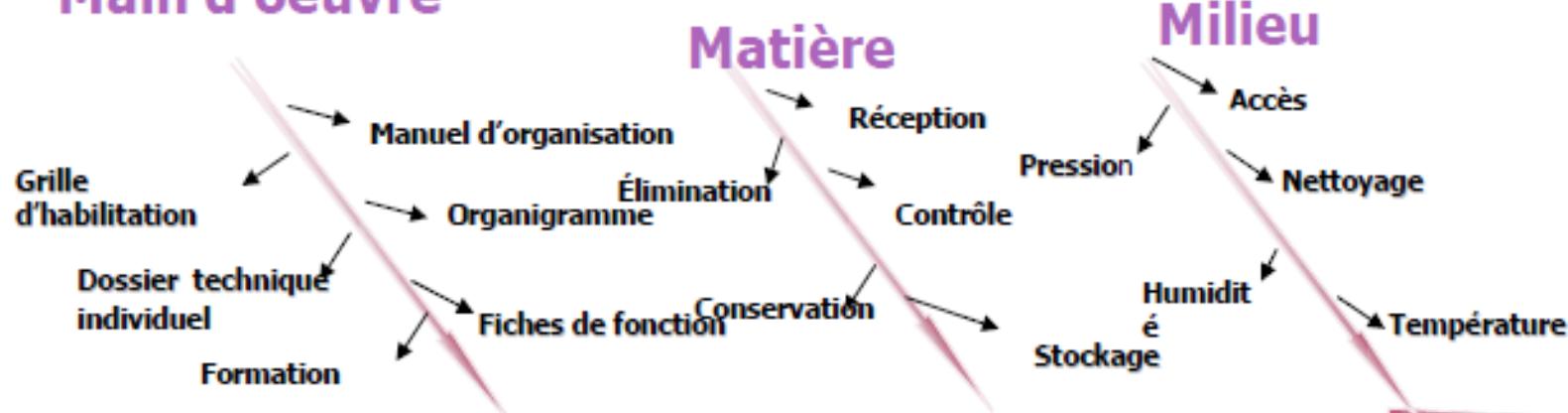
- 7) **DÉVELOPPER ET DÉMONTRER** clairement les compétences au poste de travail.
- 8) **PROTÉGÉR** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- 9) **CONSTRUIRE LA QUALITÉ** dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- 10) **PLANIFIER et EFFECTUER** régulièrement des AUDITS afin d'assurer la conformité aux BPF et l'efficacité du système qualité.

Ces principes sont souvent résumés autour des "5M" :

- **Matériel** = locaux et équipement (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié, etc.)
- **Méthodes** = procédés (disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées, etc.)
- **Main-d'œuvre** = personnel (formée et habilitée au poste de travail)
- **Matières** = M P, articles de conditionnement et autres fournitures (identifiées, contrôlées, etc.)
- **Milieu** = environnement intérieur et extérieur (infrastructures de production qualifiées, etc.)

Approche des 5M

Main d'oeuvre



I. 3. Contenu des BPF France N° 2011/8 bis /Europe 9 chapitres généraux :

1. Gestion de la Qualité
2. Personnel
3. Locaux et Matériel
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de la Qualité
7. Fabrication et Analyse en sous-traitance
8. Réclamation et Rappels de médicaments
9. Auto-inspections

complétés par des lignes directrices (LD)
particulières = Annexes dans la
réglementation Europe

- Ex. LD1 (Annex1 EU) : fabrication de médicaments stériles
- Ex. LD13 (Annex 13 EU) fabrication des médicaments expérimentaux

I. 4. Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication

Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication portent essentiellement sur le personnel, les locaux et le matériel, la production, la documentation, le contrôle de la qualité, le contrat d'entreprise ainsi que les inspections, les réclamations et les rappels de médicaments.

Système d'assurance de la qualité: le personnel, les locaux et le matériel

- Les fabricants doivent mettre en place un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique auquel doivent participer les responsables et le personnel des différents services.
- Sur chaque site de fabrication, le fabricant dispose de personnes chargées de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication qui possèdent les compétences requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.
- Le personnel doit recevoir une formation régulière qui couvre les aspects théoriques et pratiques de l'assurance de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication.

- Les locaux et le matériel doivent également être soumis à des normes d'hygiène sévères afin d'éviter toute contamination et toute atteinte à la qualité des produits. De plus, les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent faire l'objet d'une qualification correcte.

le personnel

Généralités:

- La mise en place et le maintien d'un système d'A.Q satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des mdc, reposent sur l'ensemble du **personnel**; sur **sa compétence** et **sa disponibilité**:
 - ✓ une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
 - ✓ une définition des tâches, qui ne doivent pas être excessives ;
 - ✓ une formation appropriée aux tâches attribuées;
 - ✓ et enfin motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.
- Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel **qualifié** et en **nombre suffisant** .

- **Les responsabilités** individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit .
- Tous les membres du personnel doivent être **conscients** des principes de BPF qui les concernent ;
- Il convient d'assurer leur **formation initiale** et **continue** et notamment de donner les instructions **d'hygiène** en rapport avec l'activité exercée .
- Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis. Ceux-ci contiennent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

Généralités:

- L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique .
- L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité .
- Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent avoir leur tâches spécifiques détaillées dans des « **fiches de fonction** » écrites .

Généralités:

- Les fonctions peuvent être **délégées** à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates .
- Il ne devrait pas y avoir de **lacune** ou de **double emploi** inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF .

Les postes clés:

- Les postes clés comprennent les postes de:
 - ✓ Pharmacien responsable
 - ✓ Chef du département de production
 - ✓ Chef du département du contrôle de la qualité
- Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps .
- Les chefs des départements de production et de C.Q doivent être **indépendants** l'un de l'autre .

Le chef du département de production

assume généralement les tâches suivantes:

1. S'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
2. Approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
3. Vérifier que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée avant de les transmettre au département du C.Q ;

4. Contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
5. Vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
6. Vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins .

Le chef du département du C.Q

assume généralement les tâches suivantes :

- 1. Accepter ou refuser les M.P, les A.C et les produits intermédiaires, vrac et finis ;*
- 2. Évaluer les dossiers de lot ;*
- 3. Vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;*
- 4. Approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de C.Q ;*

5. Agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;
6. Contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
7. S'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;
8. Vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins .

○ **Les chefs de départements de production et du C.Q** se partagent, ou exercent **conjointement**, certaines tâches en rapport avec la qualité:

- La rédaction 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 BPF ;
- Toute auto-inspection, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits .

Formation:

- Le personnel doit recevoir, **initialement** puis de façon **répétée** une formation dont **l'efficacité** est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'A.C et de BPF .
- Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les labo de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus) ,de même que toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits .

Formation:

- Les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées.
- Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée .
- Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du C.Q .
- Les procès-verbaux des séances de formation doivent être **conservés** .

Formation:

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

Formation:

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

Hygiène du personnel:

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

Hygiène du personnel:

- 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 .

Hygiène du personnel :

- Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de mdc.
- Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent .

Hygiène du personnel :

- Dans les zones de **production** et de **stockage**, il doit être **interdit** de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des mdc 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 .

Hygiène du personnel:

- 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 mdc, comme les mdc stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières .

Les locaux et le matériel

Principe:

- Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer .
- Leur plan, 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 et de façon générale toute atteinte à la qualité des produits .

Pour répondre à ces deux préoccupations, les moyens sont

- ✓ Une conception des locaux telle qu'elle permette une maîtrise aisée du flux matière;
- ✓ La qualification des équipements, préalable indispensable à la validation des procédés:
 - ❖ **La qualification:** consiste à vérifier qu'une opération (ou un équipement) fonctionne correctement en vue de son utilisation pour effectuer un type d'opération donné;
 - ❖ **La validation:** consiste à vérifier qu'une opération, menée selon une procédure écrite donnée, conduit automatiquement au résultat attendu.
 - La validation des procédés est un concept préventif: la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes. Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit .

1. Locaux

Généralités:

1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui ne présente pas de risque de contamination pour les produits .
2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement .
3. Les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits
4. Les locaux doivent être nettoyés et désinfectés selon des procédures écrites détaillées .

5. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter , directement ou indirectement :
 - ni les mdc durant leur fabrication et leur stockage ;
 - ni le bon fonctionnement du matériel .
5. Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux .
7. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées .
8. Les zones de production, de stockage et de C.Q ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas .

Zones de production:

- Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des **contaminations croisés**, des locaux **autonomes** doivent être réservés à la production de mdc particuliers comme:
 - certains agents hautement sensibilisants (**les peni**)
 - des préparations biologiques (**obtenues à partir de μ-organismes vivants**)
- La production de certains autres **mdc** comme certains :
 - ATB
 - hormones
 - cytotoxiques

ou de **produits non médicamenteux** ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux .

- Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications « **par campagne** » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées .
- La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que **les pesticides** et **les herbicides** ,ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des mdc .

- Les locaux doivent être disposés selon **l'ordre logique** des opérations de fabrication effectuées et selon **les niveaux de propreté** requise .
- 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 de:
 - minimiser les risques de confusion entre les différents mdc ou leurs constituants ;
 - éviter la contamination croisée ;
 - diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle .

- *Lorsque des M.P, des A.C primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ;*

Elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et si nécessaire, la désinfection .

- 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 .
- Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour .
- Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible mais lorsqu'elles se justifient elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection .
- Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement .

- La pesée des M.P doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- Aux endroits où de la poussière est libérée, il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage . (échantillonnage, la pesée, le mélange, la fabrication et le conditionnement de formes sèches)
- Les locaux de conditionnement des mdc doivent être organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination .

- Les Z. de conditionnement doivent être bien **éclairées**, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.
- Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les mdc.

Zones de stockage:

- Les zones de stockage doivent être de **taille** suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : M.P, A.C, produits intermédiaires, vrac et finis et produits en quarantaine
- Les Z. de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage.

- En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température.
- Les conditions spéciales de stockage (**température, humidité**) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.
- Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel **autorisé**.
- Normalement, le prélèvement des **échantillons** des M.P doit être effectué dans une zone séparée.

- Si celui-ci est effectué dans la Z. de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.
- Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés .
- Les produits **extrêmement actifs** doivent être conservés en lieu sûr.
- **Les A.C imprimés** sont des éléments importants pour la conformité des mdc et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité .

Zones de C.Q.:

- Les labo de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production.

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

(des exigences spéciales s'imposent dans ces labo)

- Les labo de contrôle doivent être suffisamment **spacieux** pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.
- Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.
- Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles.

- Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones .
- Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs .
- Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage .

Zones annexes:

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

2. Matériel:

- Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.
- Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile, Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec .

- Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination .
- Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés .
- Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle .

- Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être **étalonné** et **vérifié** à intervalles définis et par des méthodes appropriées .
Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés .
- Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur **contenu** et **le sens du courant**.

- Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et les autres conduites d'eau doivent être **désinfectées** conformément à des procédures écrites; celles-ci doivent préciser le seuil de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre .
- Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

Production

- La production doit être effectuée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et être conforme aux instructions et procédures préétablies.
- Afin d'éviter notamment les contaminations croisées, des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises.
- Les nouvelles fabrications ou les modifications importantes d'un procédé de fabrication doivent être validées, tandis que les phases critiques des procédés de fabrication doivent être fréquemment revalidées.

Documentation

- Les fabricants doivent utiliser un système de documentation couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Ces documents retracent l'histoire de chaque lot produit.
- Des systèmes de traitement électroniques ou autres peuvent remplacer les documents écrits. Dans ce cas, le fabricant doit prouver que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée.

Contrôle de la qualité

- Les fabricants doivent avoir à leur disposition un département de contrôle de la qualité. Ce département est placé sous l'autorité d'une personne indépendante des autres départements qui possède les qualifications requises. Il doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant le personnel et le matériel suffisants afin de procéder aux essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement, ainsi qu'aux contrôles sur les produits intermédiaires et finis. Le recours à des laboratoires extérieurs peut être autorisé.

- Lors de l'évaluation des produits finis avant leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit notamment tenir compte des conditions de production, des résultats des contrôles en cours de fabrication, de l'examen des documents de fabrication et de la conformité des produits aux spécifications.
- Des échantillons de chaque lot de produits finis doivent être conservés au moins un an après la date de péremption. En outre, les échantillons de certaines matières premières doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit fini, période qui peut être raccourcie dans certains cas.

Contrat d'entreprise

- Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être couvertes par un contrat écrit, entre le donneur d'ordre et l'entrepreneur, qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.
- Ce contrat doit indiquer les obligations de chaque partie. L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Inspections, réclamations et rappels de médicaments

- Inspections, réclamations et rappels de médicaments
- Les États membres mettent en place des inspections régulières afin de veiller à ce que les fabricants respectent les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive.
- Les fabricants doivent s'assurer que la fabrication des médicaments est conforme aux bonnes pratiques de fabrication et à leur autorisation de fabrication. Des auto-inspections régulières doivent être effectuées afin de contrôler le respect des bonnes pratiques de fabrication et, si nécessaire, de proposer des mesures correctives.

- Les autorités compétentes de chaque État membre doivent réaliser des rapports sur le respect des bonnes pratiques de fabrication et les transmettre sur demande aux autorités compétentes d'un autre État membre.
- En vue de l'interprétation des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, les fabricants et les autorités compétentes doivent se rapporter aux lignes directrices exposées dans le «Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments».
- Les fabricants doivent mettre en place un système d'enregistrement et de traitement des réclamations, ainsi qu'un système de rappel rapide des médicaments présents dans le circuit de distribution. Ils doivent étudier et enregistrer les réclamations relatives à un défaut de fabrication, et informer les autorités compétentes de tout défaut de fabrication pouvant être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Ils doivent également indiquer les pays de destination.