

## **Décision du xx xxx 2008 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires**

La directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

Vu la directive 91/412/CEE de la Commission, du 23 juillet 1991, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires,

Vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires modifiée par la directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 sur l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires,

Vu la directive 98/34/ce du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information , et notamment la notification n° ...  
.....

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L.5142-3, R.5142-1 et R.5142-42 ;

Décide :

Art. 1<sup>er</sup> : Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires prévues à l'article L.5142-3 du code de la santé publique auxquelles se conforment notamment les établissements mentionnés aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>o</sup> de l'article R.5142-1 du même code, sont décrites en annexe de la présente décision.

Art. 2 : Les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires sont fabriquées et distribuées conformément aux bonnes pratiques de fabrication fixées par décision du 6 juillet 2007 du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé publiée au Journal Officiel du 1<sup>er</sup> août 2007.

Art. 3 : L'arrêté du 5 mai 1997 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires est abrogé.

Art. 4 : Le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire est chargé de l'exécution de la présente décision ainsi que de son annexe qui seront publiées au Journal Officiel de la République Française.

Fait à Paris, le xx xxxx 2008

P. BRIAND

<a href="#">1.Principe.....</a>	<a href="#">89</a>
<a href="#">2.Personnel.....</a>	<a href="#">89</a>
<a href="#">3.Locaux et matériel.....</a>	<a href="#">89</a>
<a href="#">4.Documentation.....</a>	<a href="#">90</a>
<a href="#">5.Production.....</a>	<a href="#">91</a>
<a href="#">6.Contrôle de la qualité.....</a>	<a href="#">94</a>
<a href="#">7.Stockage et libération.....</a>	<a href="#">95</a>
<a href="#">1.Champ d’application.....</a>	<a href="#">123</a>
<a href="#">2.Principe.....</a>	<a href="#">123</a>
<a href="#">3.Introduction.....</a>	<a href="#">124</a>
<a href="#">4.Généralités.....</a>	<a href="#">124</a>
<a href="#">5.Contrôle et certification des produits fabriqués dans la CE/EEE.....</a>	<a href="#">125</a>
<a href="#">6.Contrôle de lots et libération de produits importés en provenance d'un pays tiers.....</a>	<a href="#">127</a>
<a href="#">7.Contrôle des lots et libération de produits importés d'un pays tiers avec lequel la Communauté a conclu un accord de reconnaissance mutuelle (ARM).....</a>	<a href="#">128</a>
<a href="#">8.Obligations courantes d’une personne qualifiée.....</a>	<a href="#">129</a>
<a href="#">9. Glossaire spécifique.....</a>	<a href="#">130</a>
<a href="#">1.Principe.....</a>	<a href="#">132</a>
<a href="#">2.Libération paramétrique.....</a>	<a href="#">132</a>
<a href="#">3.Libération paramétrique des produits stériles.....</a>	<a href="#">132</a>
<a href="#">4.Glossaire spécifique.....</a>	<a href="#">134</a>
<a href="#">1.Champ d’application.....</a>	<a href="#">135</a>
<a href="#">2.Principe.....</a>	<a href="#">135</a>
<a href="#">3.Durée de conservation.....</a>	<a href="#">136</a>
<a href="#">4.Taille des échantillons de référence et des échantillons modèles.....</a>	<a href="#">136</a>
<a href="#">5.Conditions de conservation .....</a>	<a href="#">137</a>
<a href="#">6.Contrats de sous-traitance.....</a>	<a href="#">137</a>
<a href="#">7.Echantillons de référence – Généralités.....</a>	<a href="#">137</a>
<a href="#">8.Échantillons modèles- Généralités .....</a>	<a href="#">138</a>
<a href="#">9.Echantillons de référence et échantillons modèles de médicaments issus d’importation et de distribution parallèles.....</a>	<a href="#">138</a>
<a href="#">10.Echantillons de référence et échantillons modèles, en cas de fermeture d’un fabricant</a>	<a href="#">138</a>

## PRÉAMBULE

Les médicaments vétérinaires sont désormais intégrés dans un système de production et de commercialisation mondialisé. Leur fabrication, leur distribution et leur utilisation doivent être réalisées dans des conditions telles que la sauvegarde de la santé publique est assurée. Les règles applicables à ces domaines industriels sont discutées sur le plan mondial au sein d'instances telles que la PIC/S (organisation de coordination pour l'inspection pharmaceutique) ou le VICH (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'inscription des médicaments vétérinaires). Ces règles sont adoptées au niveau européen et s'appliquent à l'ensemble des pays membres de la Communauté Européenne de façon à faciliter les échanges et la circulation des médicaments vétérinaires. L'ensemble de ces dispositions garantissent un haut niveau de qualité aux médicaments vétérinaires et l'assurance de leur sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale.

La fabrication des médicaments vétérinaires a fait l'objet de plusieurs directives européennes. Il s'agit notamment :

- de la directive 2001/82/CE du 6 novembre 2007 modifiée par la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ;
- de la directive 91-412/CE de la Commission du 23 juillet 1991 établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

La directive n°91/412/CE fixe les principes et les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires, elle n'a fait l'objet d'aucune modification depuis sa parution. En revanche, elle a été régulièrement complétée et actualisée par des modifications et des ajouts dans les annexes publiées par la Commission au sein du volume 4 Bonnes pratiques de fabrication du recueil EudraLex, présentant les règles applicables aux médicaments dans l'Union Européenne.

Pour la France, le principe général de l'opposabilité des bonnes pratiques de fabrication est affiché dans la loi, par transposition de l'article 50 de la directive 2001/82/CE modifiée, dans l'article L.5142-3 du code de la santé publique et repris par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Le code de la santé publique comprend également la transposition des dispositions de la directive 2001/82/CE sur les autorisations de fabrication (article 44), les personnes qualifiées attachées à ces établissements (article 52 et 55) ainsi que leurs conditions de qualification (article 53, 54 et 56). Les principes des bonnes pratiques de fabrication et les lignes directrices détaillées s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation administrative prévue à l'article L.5142-2 du code de la santé publique. Ils sont applicables à tous les procédés de fabrication pharmaceutique en série. Les activités de distribution en gros et de préparation extemporanée sont régies par des bonnes pratiques spécifiques qui leur sont applicables.

La fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments vétérinaires respecte les bonnes pratiques de fabrication des matières premières prévues dans l'article 50 de la directive 2001/82/CE et publiées dans la partie II du volume 4 Eudralex. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est l'autorité compétente, sur le territoire national, pour l'enregistrement des établissements, la réalisation des inspections et la délivrance des certificats de conformité aux bonnes pratiques

de fabrication des substances actives. Les exigences relatives à la fabrication des substances actives sont transposées dans le droit national à l'article L.5138-3 du code de la santé publique et décrites en annexe de la décision du 6 juillet 2007 du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les recommandations des bonnes pratiques de fabrication sont présentées en deux parties :

- des dispositions générales présentées sous différents chapitres relatives à la gestion de la qualité, à l'organisation, à la conception des établissements, à la conduite des fabrications, au personnel et à la documentation ;
- des lignes directrices particulières plus techniques apportant des précisions supplémentaires dans certains domaines d'activité. Certaines catégories de médicaments peuvent être concernées par ces lignes directrices particulières, par exemple les médicaments immunologiques ou les gaz médicaux. Dans cette édition, les lignes directrices particulières sont étendues à des recommandations concourant à l'amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires produits ainsi qu'aux missions dévolues aux personnes qualifiées des établissements titulaires d'une autorisation de fabrication.

Tout au long de ce guide, il est postulé que les exigences des dossiers d'autorisation de mise sur la marché relatives à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires ainsi qu'au respect de l'environnement sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions adoptées en matière de production, de contrôle et de libération des lots par le pharmacien ou le vétérinaire responsable.

Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité. Ce guide ne doit en aucune façon freiner l'évolution des technologies ou empêcher l'émergence de nouvelles techniques ou de nouveaux concepts à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu dans ce guide.

Ce guide n'est pas destiné à traiter les questions de sécurité du personnel de fabrication ou tout autre domaine relevant d'autres dispositions législatives ou réglementaires.

La présente édition des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires assure la refonte des premières éditions figurant en annexe des arrêtés du 5 mai 1997 et du 5 janvier 1998 en transcrivant des modifications de certains chapitres généraux et de nouvelles lignes directrices approuvées au niveau européen. Elle est toujours susceptible d'évoluer en fonction des techniques et des technologies par les lignes directrices élaborées au plan national ou européen.

## **GLOSSAIRE**

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

Ce glossaire est complété, le cas échéant, par des glossaires spécifiques dans certaines lignes directrices particulières.

### **Agents biologiques**

Micro-organismes, pathogènes ou non, y compris ceux obtenus par ingénierie génétique ou par cultures de cellules ainsi que les endoparasites.

### **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 extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

### **Assurance de la qualité**

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments vétérinaires fabriqués sont toujours de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

### **Auto-inspection**

L'auto-inspection, réalisée par des personnes de l'établissement (ou d'un autre établissement de la même entreprise), a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques d'une activité de l'établissement et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

### **Audit**

L'audit est une visite réalisée par des personnes extérieures à l'établissement afin de déterminer la conformité ou la non-conformité de l'établissement aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

### **Banque de cellules primaire**

Culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité.

Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70 °C.

### **Banque de cellules de travail**

Culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

## **Bilan comparatif**

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

## **Biocharge**

Niveau et nature des microorganismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis. La charge microbienne ne doit pas être considérée comme une contamination à moins que les niveaux définis ne soient dépassés ou que des microorganismes indésirables n'aient été détectés.

## **Biogénérateur**

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

## **Bouteille à gaz**

Récipient destiné à recevoir des gaz sous pression.

## **Compte rendu**

Documents regroupés dans le dossier de lot, retraçant l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

## **Conditionnement**

Toutes les opérations que subit un produit vrac en vue de devenir un produit fini, y compris la répartition et l'étiquetage.

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

## **Confinement**

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

## **Confinement primaire**

Système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat.

### **Confinement secondaire**

Système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail.

### **Contamination**

Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un produit intermédiaire, d'un produit vrac ou d'un produit fini, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement, le stockage ou le transport.

### **Contamination croisée**

Contamination d'un produit par un autre.

### **Contrôle de la qualité**

Ensemble des opérations concourant à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires en vue de leur libération. Ces opérations comprennent notamment l'échantillonnage, l'établissement et la vérification des spécifications, la conduite des analyses, la surveillance de l'environnement de la production, la présentation des résultats avec une décision explicite sur la qualité des produits analysés (matières premières, articles de conditionnements, produit vrac et produit fini).

### **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.

### **Critères d'acceptation**

Limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

### **Culture de cellules**

Résultat de la croissance in vitro de cellules isolées à partir d'un organisme pluricellulaire.

### **Dossier de conditionnement de lot**

Ensemble des informations et des documents décrivant le déroulement du conditionnement d'un lot ou d'une partie de lot spécifique, le personnel concerné, les articles et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot ou de la partie de lot conditionné.

## **Dossier de fabrication de lot**

Ensemble des informations et des documents décrivant le déroulement de la fabrication d'un lot, le personnel concerné, les matières premières et le matériel utilisés et permettant d'assurer la traçabilité du lot.

## **Enregistrement**

Transcription d'informations susceptibles d'apporter la preuve ou l'authenticité d'une action, sur des supports papier ou électroniques.

Ces informations réunies dans le dossier de lot, retracent l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

Les enregistrements peuvent aussi concerner des données relatives au contrôle qualité, à l'environnement, à l'étalonnage, à la qualification, au fonctionnement d'un équipement, aux validations, etc.

Le terme de relevé peut également s'appliquer à des enregistrements.

## **Étalonnage**

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

## **Fabricant**

Titulaire d'une autorisation administrative mentionnée à l'article L.5142-2 du code de la santé publique ou de l'autorisation de fabrication prévue à l'article 44 de la directive 2001/82/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire des médicaments vétérinaires.

## **Fabrication**

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

La commercialisation des médicaments peut le cas échéant être assurée par le fabricant lui-même.

## **Gaz liquéfié**

Gaz, qui aux températures et pression de remplissage normales, demeure à l'état liquide dans la bouteille.

## **Infecté**

Contaminé par un (des) agent(s) biologique(s) étranger(s) et capable de propager l'infection.



## **Lot**

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

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

### **Lot de semence primaire**

Culture d'un micro-organisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination.

### **Lot de semence de travail**

Culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production.

## **Matière première**

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

## **Médicament vétérinaire**

Selon les dispositions combinées des articles L.5111-1 et L.5141-1 du code de la santé publique, on entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou lui être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont définies à l'article L.5141-2 du code de la santé publique.

### **Médicament à base de plantes (L. 5121-1)**

Médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou des préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

## **Numéro de lot**

Combinaison caractéristique numérique, alphabétique ou alphanumérique qui identifie spécifiquement un lot.

### **Organisme exotique**

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

### **Plante médicinale**

Plante utilisée en tout ou en partie à des fins thérapeutiques.

### **Plante à l'état brut**

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

### **Procédure**

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

### **Production**

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament vétérinaire, 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 vétérinaire qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

### **Produit intermédiaire**

Produit partiellement manufacturé qui subit encore 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.

### **Qualification**

Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation.

## **Quarantaine**

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

## **Récupération**

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

## **Relevé**

Cf. enregistrement.

## **Responsable pharmaceutique**

Pharmacien ou vétérinaire et pharmacien ou vétérinaire délégué visés à l'article L.5142-1 du code de la santé publique exerçant au sein d'une entreprise ou d'un établissement les fonctions dévolues en matière de préparation industrielle et vente en gros de médicaments vétérinaires.

Pour la Communauté européenne, personne qualifiée visée à l'article 52 de la directive 2001/82/EC modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire des médicaments vétérinaires.

## **Retour**

Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut qualité.

## **Retraitement**

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

## **Sas**

Espace clos, muni d'au moins deux portes, placé 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, soit pour le matériel.

## **Spécification**

Ensemble des exigences, des contrôles ou des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation auxquels répondent les produits utilisés (par exemple : matières premières, articles de conditionnement) et les produits obtenus au cours de la fabrication ainsi que les produits finis. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires.

## **Stérilité**

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant dans une matière première ou un médicament vétérinaire. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée européenne.

## **Système**

Concept utilisé pour désigner un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

### **Système de banque de cellules**

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

### **Système informatique**

Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions.

### **Système informatisé**

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

### **Système de lot de semence**

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

L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.

## **Traitement**

Ensemble des opérations appliquées aux matières premières, au cours de la production d'un médicament, jusqu'à l'obtention d'un produit vrac.

## **Validation**

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

## **Zone contrôlée**

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles, ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants.

## **Zone d'atmosphère contrôlée**

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

*Note* : Les caractéristiques des différentes classes d'environnement sont précisées dans la ligne directrice particulière I pour la fabrication des médicaments stériles.

## **Zone de confinement**

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

## **Zone de confinement d'atmosphère contrôlée**

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

## **REGLES GENERALES**

## CHAPITRE 1<sup>ER</sup>

### GESTION DE LA QUALITE

#### PRINCIPE

Le responsable pharmaceutique d'un établissement de fabrication de médicaments vétérinaires produit des médicaments répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant d'une part les animaux à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité, d'autre part les consommateurs de denrées d'origine animale à des effets nocifs induits par ces carences.

La réalisation de cet objectif de qualité engage outre la responsabilité du responsable pharmaceutique, celle de la direction de l'entreprise et requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, ainsi que ceux de ses fournisseurs et des distributeurs.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise se dote d'un système d'Assurance de la Qualité bien conçu, correctement mis en oeuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication et donc de Contrôle de la Qualité.

Le système d'Assurance Qualité comprend une documentation complète et est dirigé avec efficacité. Chaque niveau du système d'Assurance de la Qualité est doté de personnel compétent et en nombre suffisant.

Les locaux et le matériel conviennent à leur usage.

Ces responsabilités ne dispensent pas les responsables pharmaceutiques et les directions des établissements des chefs de responsabilité relevant d'autres réglementations.

#### ASSURANCE DE LA QUALITÉ

- 1.1. Les concepts d'assurance de la qualité, de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments vétérinaires.
- 1.2. L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments vétérinaires fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments peut garantir :

- 1.2.1. que les médicaments vétérinaires sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- 1.2.2. que les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites dans des procédures ou instructions et que les bonnes pratiques de fabrication sont adoptées ;
- 1.2.3. que les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque dans des documents appropriés ;
- 1.2.4. que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- 1.2.5. que toutes les validations, tous les contrôles en cours de fabrication et tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés ;
- 1.2.6. que le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- 1.2.7. que les médicaments vétérinaires ne sont pas vendus ou expédiés avant que le responsable pharmaceutique n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération de ces médicaments ;
- 1.2.8. que des dispositions satisfaisantes sont prises pour permettre dans la mesure du possible que la qualité des médicaments vétérinaires soit préservée pendant leur période de validité, notamment pendant le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments ;
- 1.2.9. qu'une procédure d'auto-inspection existe et /ou que des audits évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.

#### LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES (B.P.F.)

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

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

- 1.3.1. Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience. Il est adapté le cas échéant. Il est démontré que le procédé est capable de garantir la production répétée de médicaments répondant aux spécifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché ;



- 1.3.2. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- 1.3.3. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des B.P.F. sont fournis, notamment :
- a) un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - b) des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
  - c) du matériel et des services adéquats ;
  - d) des produits, récipients et étiquettes corrects ;
  - e) des procédures et instructions approuvées ;
  - f) un stockage et des moyens de transport appropriés.
- 1.3.4. Les instructions et les procédures sont rédigées en utilisant un vocabulaire et un style clairs et dépourvus d'ambiguïté, adaptés aux destinataires et tenant compte des moyens fournis ;
- 1.3.5. Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;
- 1.3.6. Des relevés sont établis, manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée ;
- 1.3.7. Des dossiers de fabrication sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- 1.3.8. Des modalités sont définies pour que la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité ;
- 1.3.9. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de retirer du marché un lot de médicaments ;
- 1.3.10. Les réclamations concernant les médicaments commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le médicament défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

## CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le Contrôle de la Qualité fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication.

- 1.4. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications et l'analyse, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont bien été effectuées, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour l'utilisation ou l'approvisionnement

de la production et les lots de médicaments vétérinaires en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- 1.4.1. Le service dispose des installations adéquates et de personnel formé ;
- 1.4.2. Des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement ;
- 1.4.3. Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du Contrôle de la Qualité ;
- 1.4.4. Les méthodes de contrôle sont validées ;
- 1.4.5. Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement. Ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
- 1.4.6. Les produits finis contiennent les principes actifs prévus par la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, au degré de pureté requis. Ils sont contenus dans un emballage correct et sont dûment étiquetés ;
- 1.4.7. Des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du médicament comporte également un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une analyse de risques concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;
- 1.4.8. Aucun lot de médicament n'est libéré pour la vente ou la distribution sans que le responsable pharmaceutique n'ait certifié qu'il réponde aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché ;
- 1.4.9. Des échantillons de référence des matières premières et des produits finis sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit fini est conservé dans son conditionnement final, sauf justification en particulier lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands. Les fabricants font en sorte que des échantillons d'une taille suffisante, représentatifs de chaque lot, soient conservés et stockés conformément aux dispositions prévues dans ce guide. Dans tous les cas, le conditionnement utilisé pour le stockage devra être constitué du même matériau que le conditionnement primaire du médicament commercialisé. (voir aussi LDP XIX) ;

## REVUE QUALITÉ DES PRODUITS

1.5. Des revues qualités périodiques, régulières ou continues, sont menées pour tous les médicaments vétérinaires autorisés, y compris les médicaments seulement destinés à l'exportation. Elles permettent de vérifier que le procédé existant est cohérent et que les spécifications des matières premières et des produits finis sont appropriées, de mettre en évidence toute dérive et d'identifier les améliorations possibles des produits et des procédés. De telles revues sont normalement menées et documentées chaque année en tenant compte des précédentes revues. Elles contiennent notamment :

- i. Une revue des matières premières et articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouveaux fournisseurs ;
- ii. Une revue des contrôles critiques en cours de fabrication et des résultats de contrôle des produits finis ;
- iii. Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies et des investigations subséquentes ;
- iv. Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des enquêtes réalisées et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises ;
- v. Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou les méthodes d'analyse ;
- vi. Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, acceptées ou refusées y compris celles des dossiers en pays- tiers (exportation seulement) ;
- vii. Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive ;
- viii. Une revue de tous les retours, toutes les réclamations, tous les rappels liés à la qualité des produits et les enquêtes menées à leur suite ;
- ix. Une revue de l'impact des mesures correctives apportées à tout procédé ou équipement utilisé antérieurement ;
- x. Pour les nouvelles autorisations de mise sur le marché ou de variations, une revue des engagements liés à la commercialisation ;
- xi. Une revue du statut de maintenance et de qualification des équipements et utilités concernés tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc.;
- xii. Une revue des contrats et cahiers des charges techniques afin de s'assurer de leur validité ;

Les fabricants, les exploitants ou les titulaires des autorisations de mise sur le marché, quand ils sont différents, évaluent les résultats de cette revue et un accord est établi lorsque des mesures correctives ou préventives ou de nouvelles validations sont nécessaires. Les raisons de telles actions correctives sont documentées. Les actions correctives ou préventives acceptées sont mises en œuvre de manière efficace et dans des délais convenables. Des procédures décrivent la gestion et le suivi de ces actions. L'efficacité de ces procédures est vérifiée au cours d'auto-inspections.

Les revues qualité peuvent être regroupées par type de produit, par exemple : les formes solides, les formes liquides ou les formes stériles, etc., quand cela est scientifiquement justifié.

Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou un cahier des charges techniques est établi entre les différentes parties définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. Le responsable pharmaceutique en charge de la certification des lots, en accord avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'assure que la revue qualité est régulièrement et correctement réalisée.

## CHAPITRE 2

### PERSONNEL

#### PRINCIPE

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant dispose sur chaque site de fabrication d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles sont clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel sont conscients des principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent.

Il convient d'assurer leur formation initiale et continue, d'instaurer et de veiller à l'observation des mesures d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. Les programmes de formation comprennent les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance qualité et des bonnes pratiques de fabrication.

#### GÉNÉRALITÉS

- 2.1. L'établissement dispose de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraîne aucun risque pour la qualité.
- 2.2. Un organigramme faisant apparaître les relations hiérarchiques au sein de l'établissement est établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité ont leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites et rédigées selon une procédure approuvée. Ils sont investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des personnes désignées et possédant des qualifications adéquates. Il n'y a pas de lacune ou de double emploi inexplicable dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication.

#### LES POSTES CLÉS

- 2.3. Les postes clés comprennent les postes de responsable pharmaceutique de l'entreprise ou délégués, de chef du département de la production, de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés sont normalement occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité sont indépendants l'un de l'autre.

Au sein des grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5, 2.6, et 2.7.

- 2.4. Sans préjudice des attributions mentionnées à l'article R.5142-35 du Code de la Santé Publique, les tâches du responsable pharmaceutique lorsqu'il s'agit d'organiser et de surveiller la production et le contrôle des médicaments vétérinaires fabriqués hors du territoire national peuvent être résumées de la façon suivante :

- a) Pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de la Communauté européenne, garantir par tout moyen ou document utile que chaque lot de médicament qu'il met sur le marché a été fabriqué et contrôlé selon les directives européennes et le dossier d'autorisation de mise sur le marché.
- b) Les lots de médicaments ainsi contrôlés sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les comptes-rendus du contrôle correspondant sont détenus par l'établissement situé dans la Communauté européenne titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments vétérinaires qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes-rendus de contrôles.
- c) Pour les médicaments vétérinaires directement importés d'un pays tiers, garantir que chaque lot importé a fait l'objet en France, de la part de l'établissement importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments ; l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des établissements dûment autorisés et soumis à des normes de Bonnes Pratiques de Fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L.5142-3 du Code de la Santé Publique ;
- d) Pour les médicaments fabriqués dans un pays tiers et importés par l'intermédiaire d'un autre état de la Communauté européenne, ou un autre état partie à l'accord sur l'espace économique européen, s'assurer, comme indiqué ci-dessus, que le médicament importé a fait l'objet de la part de l'établissement importateur des contrôles prévus ci-dessus (cf.b).
- e) Le fabricant ou l'importateur certifie dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux exigences précitées ; ledit registre ou document équivalent est tenu à jour et mis à la disposition des agents de l'autorité administrative compétente pendant une période d'un an après la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier lot mentionné.
- f) Le responsable pharmaceutique se fait assister de vétérinaires ou pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur, afin qu'il puisse assurer pleinement ses responsabilités.

2.5. Le chef du département de production assume généralement les fonctions suivantes :

- 2.5.1.s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
- 2.5.2.approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- 2.5.3.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 ;
- 2.5.4. contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;

- 2.5.5.vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
  - 2.5.6.vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.
- 2.6. Le chef du département du contrôle de la qualité assume généralement les fonctions suivantes :
- 2.6.1.accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
  - 2.6.2.évaluer les dossiers de lot ;
  - 2.6.3.vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
  - 2.6.4.approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
  - 2.6.5.agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;
  - 2.6.6.contrôler l'entretien de son service de ses locaux et de son matériel ;
  - 2.6.7.s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;
  - 2.6.8.vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.
  - 2.6.9.D'autres fonctions attribuées au département du contrôle de la qualité sont résumées au Chapitre 6.
- 2.7. Les chefs des départements de production et du contrôle de la qualité se partagent ou exercent conjointement certaines fonctions en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences légales et réglementaires :
- 2.7.1.l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris leurs modifications ;
  - 2.7.2.la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
  - 2.7.3.l'hygiène dans l'usine ;
  - 2.7.4.les validations des procédés ;
  - 2.7.5.la formation ;
  - 2.7.6.l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
  - 2.7.7.l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;

2.7.8.le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;

2.7.9.l'archivage des dossiers ;

2.7.10.le contrôle du respect des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication ;

2.7.11.toute auto-inspection, enquête et prélèvement d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

#### FORMATION

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

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

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

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

2.12.Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en oeuvre sont discutés en détail au cours de séances de formation.

#### HYGIÈNE DU PERSONNEL

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



- 2.14. Tout membre du personnel subit une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.
- 2.15. Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication des médicaments.
- 2.16. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication porte des vêtements protecteurs, appropriés aux opérations qui s'y déroulent. Le personnel porte des vêtements propres, renouvelés suivant la nature des opérations. Les vêtements de protection comprennent notamment des coiffes, une blouse ou une combinaison, des chaussures propres et faciles à nettoyer.
- 2.17. Dans les zones de production 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 est prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.
- 2.18. Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés est évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- 2.19. Le personnel est invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.
- 2.20. Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières.

## CHAPITRE 3

### LOCAUX ET EQUIPEMENT

#### PRINCIPE

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

Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits ont fait l'objet d'une qualification correcte dans le respect des dispositions précisées dans la ligne directrice XV (Qualification et Validation).

#### LOCAUX

##### *Généralités*

- 3.1. Les locaux sont situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.
- 3.2. Les locaux et les équipements sont entretenus soigneusement. Les réparations et l'entretien ne présentent aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux sont nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- 3.3. L'éclairage et la température, l'humidité et la ventilation sont appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.
- 3.4. Les locaux sont conçus construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- 3.5. Des mesures sont prises en vue de réguler l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne sont pas utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

##### *Zones de production*

- 3.6. Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes sont réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants ou des préparations biologiques (par ex. : obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments (antibiotiques, hormones, médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux s'effectue dans des locaux séparés. Toutefois, pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique

des médicaments. (voir aussi ligne directrice particulière IV –( Fabrication des médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments vétérinaires immunologiques).

- 3.7. Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.
- 3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production permet de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin d'éliminer les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants, afin d'éviter les contaminations croisées et de supprimer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.
- 3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaires, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) sont lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne libèrent pas de particules. Ces surfaces permettent un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, supportent la désinfection.
- 3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements sont conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils sont accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.
- 3.11. Les canalisations d'évacuation sont de taille convenable et sont munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes sont évitées dans la mesure du possible, mais lorsqu'elles se justifient, elles sont peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.
- 3.12. Les zones de production sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration, aspiration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.13. La pesée des matières premières s'effectue, en règle générale, dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- 3.14. Des dispositions spécifiques sont prises aux endroits où de la poussière est libérée (par ex. lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.
- 3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments vétérinaires sont conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.
- 3.16. Les zones de conditionnement sont bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.
- 3.17. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

### *Zones de stockage*

- 3.18. Les locaux de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- 3.19. Les zones de stockage sont conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Elles sont propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Lorsque des conditions spéciales de stockage sont requises (par ex : température, humidité), elles sont respectées, mesurées et contrôlées.
- 3.20. Les zones de réception et de distribution permettent la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception sont conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des contenants avant leur stockage.
- 3.21. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle en porte clairement la mention et son accès est réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique procure un même niveau de sécurité.
- 3.22. Le prélèvement des échantillons de matières premières est effectué, en règle générale, dans une zone séparée. Si pour des raisons justifiées (ex. contenant volumineux) celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il est réalisé de façon à éviter toute contamination.
- 3.23. Une zone distincte est réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.
- 3.24. Les substances vénéneuses sont conservées en lieu sûr, conformément à la réglementation en la matière.
- 3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

### *Zones de contrôle de la qualité*

- 3.26. Les laboratoires de contrôle sont normalement séparés des zones de production, en particulier les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes. Ces derniers sont, si possible, séparés les uns des autres.
- 3.27. Les laboratoires de contrôle sont suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Des zones de stockage adaptées sont prévues pour les réactifs, les échantillons et les dossiers.
- 3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles de toute pollution physique ou chimique, (vibrations, interférences électriques, humidité solvants etc...).
- 3.29. Des conditions spéciales sont prises et respectées dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, telles que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

### *Zones annexes*

- 3.30. Les zones de repos et de restauration sont séparées des autres zones.
- 3.31. Les vestiaires et les sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne communiquent pas directement avec les zones de production ou de stockage.
- 3.32. Les ateliers d'entretien sont autant que possible, isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils sont rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.
- 3.33. Les animaleries dont la création, l'utilisation et le fonctionnement sont soumis à autorisations, sont bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

### MATÉRIEL

- 3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle est conçu, choisi, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- 3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les médicaments vétérinaires.
- 3.36. Le matériel de fabrication est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il est nettoyé selon des procédures écrites et détaillées. Il est rangé le cas échéant dans un endroit propre et sec.
- 3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.
- 3.38. Le matériel est installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.
- 3.39. Le matériel de production ne présente aucun risque pour les médicaments. Les surfaces en contact avec les produits ne réagissent pas avec ceux-ci, ne les adsorbent pas, ne libèrent pas d'impuretés dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.
- 3.40. Les balances et le matériel de mesure sont de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- 3.41. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle est étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles sont conservés.
- 3.42. Les tuyaux et les robinets inamovibles sont clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et le cas échéant, le sens de circulation du fluide.
- 3.43. Les canalisations d'eau distillée ou purifiée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau sont désinfectées périodiquement, conformément à des procédures

écrites. Celles-ci précisent les seuils d'intervention en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

3.44. Le matériel défectueux est retiré dans les meilleurs délais des zones de production et de contrôle ou, au moins, clairement étiqueté en tant que tel.

## CHAPITRE 4

### DOCUMENTS

#### PRINCIPE

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Tout fabricant dispose d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes-rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Ces documents ne contiennent pas d'erreurs et sont disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est capitale.

Les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autres, le fabricant valide le système adopté en prouvant que les données peuvent être correctement conservées pendant la période envisagée. Ces données peuvent être facilement restituées et protégées contre toute perte ou altération par des moyens adaptés (exemple : duplication, autre support, etc...).

#### GÉNÉRALITÉS

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

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

Les procédures donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations comme l'utilisation des équipements, le nettoyage, le choix et le port des tenues vestimentaires, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, les analyses.

Les relevés, comptes rendus ou enregistrements retracent l'historique de chaque lot de produit, y compris sa distribution ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final. Les relevés, comptes rendus ou enregistrements concernant la fabrication du produit sont réunis dans le dossier de lot.

4.2. Les documents sont soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils correspondent aux dossiers d'autorisation de fabrication et aux spécifications des dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

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

4.4. Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet sont clairement indiqués. Ils sont présentés de façon ordonnée et sont faciles à vérifier. Les documents

reproduits sont clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux garantit qu'aucune erreur n'est introduite.

- 4.5. Les documents sont régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, les versions périmées sont retirées, pour éviter toute utilisation par inadvertance.
- 4.6. Les documents ne sont pas manuscrits. Cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à l'inscription de ces données est suffisant.
- 4.7. Toute correction apportée à un document est signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction est noté.
- 4.8. Les relevés sont effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. Ils sont conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini.
- 4.9. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables. Dans ces cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système sont disponibles et l'exactitude des enregistrements est vérifiée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions sont relevés. L'accès à ces systèmes est protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques est vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé sont sauvegardés par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système documenté et validé. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable.

#### DOCUMENTS NÉCESSAIRES

##### *Spécifications*

- 4.10. Des spécifications, dûment approuvées et datées, sont établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. Si nécessaire, les produits intermédiaires et les produits vrac font également l'objet de spécifications.

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

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

- a) leur description, y compris :
  - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
  - la référence, lorsqu'elle existe, à une monographie de la pharmacopée ;
  - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits ;
  - un échantillon modèle des articles de conditionnement imprimés ;



- b) des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- d) les conditions et les précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

*Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac*

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

*Spécifications pour les produits finis*

4.13. Les spécifications pour les produits finis comportent :

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

*Formule de fabrication et instructions de fabrication*

Une formule de fabrication et des instructions de fabrication agréées existent pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

4.14. La formule de fabrication comporte notamment :

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

- d) la formule théorique et les adaptations nécessaires (ex. principe actif titré) ;
- e) une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

4.15. Les instructions de fabrication comportent au moins :

- a) l'endroit où est effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par ex. pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par ex : la vérification du produit, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures etc...) ;
- d) les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- e) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage. Toute condition particulière de stockage est précisée ;
- f) toute précaution particulière à observer.

#### *Instructions de conditionnement*

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

- a) le nom du produit ;
- b) la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;

- f) les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger à l'opération de conditionnement en cours ;
- g) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- h) les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

*Dossiers de fabrication de lot*

4.17. Un dossier de fabrication de lot est constitué pour chaque lot fabriqué. Il se base sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication (voir également point 4.1). L'élaboration de ce dossier se fait avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier porte le numéro du lot fabriqué.

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé et que le matériel est propre et adapté.

Pendant la fabrication et au fur et à mesure de chaque opération, les informations suivantes sont relevées :

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

En fin de fabrication de chaque lot, le relevé de ces informations est daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication.

#### *Dossiers de conditionnement de lot*

4.18. Un dossier de conditionnement de lot est constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il se base sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. L'élaboration d'un tel dossier est faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier porte le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de documents ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues et que le matériel est propre et bien adapté.

Les informations suivantes sont consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations :

- a) le nom du produit ;
- b) la (les) date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;
- c) le nom du responsable des opérations de conditionnement ;
- d) les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- e) les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats de contrôles en cours de conditionnement ;
- f) des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- g) des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des numéros de lot, des dates de péremption et de toute surimpression, sauf impossibilité ;
- h) des notes portant sur tout problème particulier, notamment les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement, avec dans ce cas l'autorisation écrite du responsable sur le document ;
- i) les quantités et le numéro de référence ou la marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenues, avec le bilan comparatif.

En fin de conditionnement de chaque lot ce dossier est daté et signé pour accord par le(s) responsable(s) des opérations de conditionnement.

## *Procédures et enregistrements*

### ***Réception***

4.19. La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé fait l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison est enregistrée.

4.20. Les enregistrements de réception comportent :

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

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

### ***Echantillonnage***

4.22. Des procédures écrites d'échantillonnage sont établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité (voir également Chapitre 6, points 11 à 14 et ligne directrice XIX).

### ***Contrôle***

4.23. Des procédures écrites sont établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués sont enregistrés (voir chapitre 6, point 16).

### ***Autres documents***

4.24. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits sont établies, et tout particulièrement pour la libération en vue de la vente du produit fini, par le responsable pharmaceutique.

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

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

- les validations ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- le personnel, notamment la formation, l'hygiène, les tenues vestimentaires ;
- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les animaux nuisibles (insectes, rongeurs) ;
- les réclamations ;
- les retraits ;
- les retours.

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

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

4.29. Chaque utilisation de matériel important est convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que l'utilisation des locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.

## CHAPITRE 5

### PRODUCTION

#### PRINCIPE

Les opérations de production suivent des instructions et des procédures bien définies préétablies. Elles répondent aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur dossier d'autorisation de mise sur le marché et à l'autorisation de fabrication telle que prévue par l'article 44 de la directive 2001/82/CE modifiée.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication est validée. Les phases critiques des procédés de fabrication sont périodiquement revalidées.

La qualité de l'eau utilisée pour la fabrication en tant que matière première ou pour le nettoyage et le rinçage final des équipements de production et des articles de conditionnement est conforme à la note explicative sur la qualité de l'eau à usage pharmaceutique approuvée par le comité des médicaments vétérinaires (EMEA/CVMP/115/01).

#### GÉNÉRALITÉS

- 5.1. La production est menée et surveillée par des personnes compétentes.
- 5.2. Toutes les opérations sur les produits ou médicaments, lors de la réception, de la mise en quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, de la production, du conditionnement et de la distribution sont effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.
- 5.3. La conformité du bon de fourniture à la commande est contrôlée à chaque livraison. Les contenants sont nettoyés, si nécessaire, et étiquetés conformément aux instructions.
- 5.4. Les récipients endommagés ou tout incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.
- 5.5. Les produits réceptionnés et les produits finis sont mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, et jusqu'à leur libération en vue de leur utilisation ou de leur distribution.
- 5.6. Les produits intermédiaires et en vrac achetés en tant que tels sont traités lors de leur réception comme des matières premières.
- 5.7. Tous les produits sont stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

- 5.8. Dans les opérations de production où cela se justifie, les rendements sont établis et contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.
- 5.9. Des produits différents ne font pas l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.
- 5.10. A chaque étape de la production, les produits sont protégés de toute contamination.
- 5.11. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.
- 5.12. A tout moment de la production, les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important sont étiquetés et le cas échéant, les locaux utilisés sont identifiés par tout moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire et le numéro de lot. Le stade de production peut également être mentionné.
- 5.13. Les étiquettes apposées sur les récipients ou le matériel, les indications concernant les locaux, sont claires, sans ambiguïté et sous une présentation propre à l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'employer des couleurs pour indiquer le statut du produit ou du matériel (par exemple : en quarantaine, accepté, refusé, propre...).
- 5.14. La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre est vérifiée.
- 5.15. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures est évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci fait éventuellement l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le Département du Contrôle de la Qualité est impliqué si nécessaire.
- 5.16. L'accès aux zones de fabrication est limité au personnel autorisé.
- 5.17. Il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments vétérinaires.

#### PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES PENDANT LA FABRICATION

- 5.18. Il convient d'éviter la contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve :
- les substances hautement sensibilisantes ;
  - les préparations biologiques ;
  - certaines hormones ;
  - des médicaments hautement actifs.



Une contamination croisée accidentelle peut avoir pour origine :

- a) la libération incontrôlée de poussières, de gaz, de vapeurs, d'aérosols ou d'organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication ;
- b) des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs.

La prévention des contaminations croisées revêt une importance majeure pour les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

5.19.Des mesures techniques et/ou une organisation appropriée permettent de limiter la contamination croisée, à titre d'exemple :

- a) utilisation de "systèmes clos" de fabrication ;
- b) production dans des zones séparées pour les produits sensibilisants, les vaccins vivants, ou les préparations de bactéries vivantes et certains autres produits biologiques, ou travail par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié en tenant compte des restrictions visées au point 5 - 9 ci-dessus (voir également chapitre 3 point 3.6 et lignes directrices particulières) ;
- c) installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;
- d) amélioration du traitement de l'air en circulation ;
- e) port de vêtements protecteurs spécifiques dans les zones à haut risque de contamination croisée ;
- f) utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue ;
- g) vérification de l'absence de résidus et utilisation d'un étiquetage adapté renseignant sur le statut du matériel vis à vis du nettoyage ;

5.20.Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité sont contrôlées périodiquement selon des procédures prévues.

#### VALIDATION

5.21.Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont confortées par des validations. Les validations sont menées conformément à des procédures définies, dans le respect des dispositions précisées dans la ligne directrice particulière XV (Qualification et Validation). Les résultats et les conclusions sont consignés.

*Les points 5.22 à 5.24 sont supprimés.*

## MATIÈRES PREMIÈRES

- 5.25.L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs.
- 5.26.Les matières premières ne sont achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes. Elles respectent les spécifications correspondantes. Si possible, l'achat se fait directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.
- 5.27.A chaque livraison, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients sont contrôlées. La correspondance est établie entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.
- 5.28.Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci sont considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.
- 5.29.Les matières premières stockées sont correctement étiquetées (voir Chapitre 6, point 13). Les étiquettes portent au moins les informations suivantes :
- le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
  - un numéro de lot attribué lors de la réception ;
  - le statut du contenu (par ex. : en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
  - le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.
- En cas d'utilisation de systèmes totalement informatisés, la totalité des informations détaillées ci-dessus peut ne pas apparaître en clair sur l'étiquette.
- 5.30.Une procédure ou des dispositions appropriées donnent toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque contenant de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris sont identifiés (voir Chapitre 6, point 13).
- 5.31.Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle de la Qualité et qui sont en cours de validité.
- 5.32.Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.
- 5.33.La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, sont vérifiés indépendamment et la vérification notée.

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

#### OPÉRATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMÉDIAIRES ET VRAC

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

5.36. Les produits intermédiaires et les produits en vrac sont conservés dans des conditions adaptées.

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

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

5.39. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu est analysé.

#### ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

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

5.41. Afin d'éviter les risques d'erreur, les articles de conditionnement imprimés sont particulièrement surveillés. Ils sont 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 sont stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.

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

5.43. Les articles de conditionnement périmés ou hors d'usage sont détruits et leur destruction enregistrée.

#### OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT

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

- 5.45. Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification du "vide de ligne" est effectuée suivant une instruction appropriée.
- 5.46. Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner sont indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.
- 5.47. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement sont contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.
- 5.48. Les articles de conditionnement primaire sont propres. Avant la répartition, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.
- 5.49. L'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées sont mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.
- 5.50. Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de lot ou de la date de péremption effectuée séparément ou au cours du conditionnement, est vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle est vérifiée à intervalles réguliers.
- 5.51. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.
- 5.52. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable est contrôlé.
- 5.53. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement sont bien nettes et ne s'effacent pas, ni ne se décolorent.
- 5.54. Les contrôles du produit en ligne de conditionnement, permettent de vérifier au moins les points suivants :
- l'apparence générale du conditionnement ;
  - la présence de tous les éléments de conditionnement ;
  - l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
  - l'exactitude des surimpressions ;
  - le bon fonctionnement des contrôles de ligne.

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

- 5.55. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne peuvent être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation de la part d'une personne habilitée. Cette autorisation n'est délivrée qu'après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération fait l'objet d'un compte rendu.
- 5.56. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif entre la quantité de produit vrac mise en oeuvre, le nombre d'articles de conditionnement imprimés utilisés et le nombre d'unités produites, est analysée et une réponse satisfaisante est apportée avant la libération du lot.
- 5.57. A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot est détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure est prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont remis en stock.

#### PRODUITS FINIS

- 5.58. Les produits finis sont maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.
- 5.59. L'examen des produits finis et des documents nécessaires pour la libération du lot de médicament vétérinaire destiné à la vente sont décrits au Chapitre 6 (Contrôle de la Qualité).
- 5.60. Après libération, les médicaments vétérinaires constituant le stock courant sont conservés selon les conditions établies par le fabricant.

#### PRODUITS REFUSÉS, RÉCUPÉRÉS ET RETOURNÉS

- 5.61. Les produits refusés en portent clairement l'indication et sont stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils sont soit retournés au fournisseur, soit retraités, soit détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle est approuvée par une personne autorisée et fait l'objet d'un compte rendu.
- 5.62. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement fait l'objet d'un compte rendu.
- 5.63. L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un autre lot à un stade donné de la fabrication, est préalablement autorisée. Cette récupération est effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération fait l'objet d'un compte rendu.
- 5.64. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, est évaluée par le Département du Contrôle de la Qualité.

5.65. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les médicaments ayant fait l'objet d'un retour sont détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant. Leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation dans un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le Département du Contrôle de la Qualité selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage, son état et l'historique de la situation ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, sont pris en considération. Ces produits ne sont pas jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité. Un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise fait l'objet d'un compte rendu.

## CHAPITRE 6

### CONTROLE DE LA QUALITE

#### PRINCIPE

Tout fabricant dispose d'un département de contrôle de la qualité. L'indépendance du contrôle de la qualité est un élément fondamental de son bon fonctionnement. Ce département est placé sous l'autorité d'une personne indépendante des autres départements, possédant des qualifications et une expérience suffisante.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit (voir aussi chapitre 1).

Le recours à des laboratoires extérieurs dans les conditions prévues au chapitre 7 (analyse en sous-traitance) ne peut être envisagé qu'après accord de l'autorité administrative.

#### GÉNÉRALITÉS

- 6.1. Le département de contrôle de la qualité comprend un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants en personnel et matériel sont fournis afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises.
- 6.2. Les principales fonctions attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du contrôle de la qualité a de plus d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle qualité, la tenue de l'échantillonnage, la vérification de l'étiquetage des réceptions, 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 suivent des procédures écrites et, le cas échéant, font l'objet de comptes rendus.
- 6.3. L'évaluation des produits finis en vue de la libération pour la vente ou la distribution prend en compte l'ensemble des données nécessaires. Outre les résultats analytiques, il s'agit :
  - des conditions de production ;
  - des résultats des contrôles en cours de fabrication et de conditionnement ;
  - de l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris) ;
  - de la conformité aux spécifications du produit fini ;
  - de l'examen du conditionnement final.
- 6.4. Le personnel du département de contrôle de la qualité a accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les recherches ou enquêtes nécessaires.

- 6.5. Le personnel, les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité satisfont aux critères détaillés aux chapitres 2 et 3 et dans la ligne directrice XV (Qualification/ Validation).
- 6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires sont adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des fabrications. Le recours à des laboratoires extérieurs, qui s'exerce dans les conditions précisées ci-dessus (voir principe) est indiqué dans les dossiers du contrôle de la qualité.

#### *Documents*

- 6.7. Les documents utilisés dans les laboratoires du contrôle de la qualité suivent les principes énoncés au chapitre 4. Ce département dispose au moins des documents suivants :
- les spécifications ;
  - les procédures d'échantillonnage et de contrôle ;
  - les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et/ ou les cahiers de laboratoire) ;
  - les rapports d'analyse et/ ou les certificats d'analyse ;
  - les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
  - les résultats des validations des méthodes de contrôle le cas échéant ;
  - les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.
- 6.8. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot est conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la libération du lot.
- 6.9. Il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement, etc.) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.
- 6.10. Outre l'information faisant partie du dossier de lot, les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservées et peuvent être retrouvées rapidement.

#### *Echantillonnage*

Des recommandations spécifiques sont exposées dans la ligne directrice particulière VIII – (Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement) ainsi que dans la ligne directrice particulière XIX – (Echantillons de référence et échantillons modèles).

- 6.11. Le prélèvement d'échantillons s'effectue 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 contenants dans lesquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, par exemple lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

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

6.13. Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

6.14. Des recommandations spécifiques relatives aux échantillons de référence et aux échantillons modèles sont précisées dans l'annexe XIX- (Echantillons de référence et échantillons modèles).

### *Contrôle*

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

6.16. Les contrôles effectués sont enregistrés et les enregistrements comprennent au moins les données suivantes :

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

6.17. Les résultats sont vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

6.18. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, sont réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité. Les résultats font l'objet de comptes rendus.

- 6.19. Une attention particulière est portée à la qualité de la verrerie graduée, des réactifs, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture. Leur préparation se fait selon des procédures écrites.
- 6.20. Les produits ou solutions de réactifs destinés à un usage prolongé portent 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 est 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 sont indiqués.
- 6.21. Lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple les réactifs et les substances de référence) est indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation sont respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.
- 6.22. Les animaux destinés au contrôle des produits sont, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils sont entretenus et manipulés dans le respect des textes relatifs à la protection animale et de manière à garantir la qualité des données recueillies. Ils sont identifiés et font l'objet d'un dossier retraçant l'historique de leur utilisation.

#### PROGRAMME DE SUIVI DE LA STABILITÉ

- 6.23. Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments vétérinaires est surveillée selon un programme approprié et continu qui permet la détection de tout problème de stabilité (par exemple le changement du niveau des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation dans le conditionnement final.
- 6.24. L'objectif du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de vie et de déterminer s'il reste et restera toujours dans les limites des spécifications, dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.
- 6.25. Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments vétérinaires dans leur conditionnement final, mais les produits vrac peuvent également être inclus dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou transféré d'un site de production à un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné est évalué et étudié dans les conditions réelles. De plus, le programme inclut les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés sur de longues périodes. Les études de stabilité sur les produits réhydratés sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas nécessairement d'être surveillées de la même manière. Néanmoins, quand cela est nécessaire, la stabilité des produits réhydratés est également contrôlée.
- 6.26. Le programme de suivi de la stabilité est défini dans un protocole écrit suivant les règles générales du chapitre 4 et les résultats font l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (entre autres les étuves) sont entretenus et qualifiés conformément aux exigences du chapitre 3 et de la ligne directrice particulière XV.

- 6.27. Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité s'étend sur toute la durée de vie du produit et inclut notamment les paramètres suivants :
- le nombre de lots par dosage et la taille de lot, le cas échéant ;
  - les méthodes de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques utilisées ;
  - les critères d'acceptation ;
  - les références des méthodes analytiques ;
  - la description du système de scellage des contenants primaires ;
  - les fréquences des contrôles analytiques ;
  - la description des conditions de stockage (les conditions préconisées par le VICH pour les essais à long terme, compatibles avec la durée de péremption du produit définie dans l'AMM, peuvent être (ou seront) utilisées)
  - tous les autres paramètres spécifiques applicables au médicament vétérinaire.
- 6.28. Le protocole pour les études de stabilité peut être différent de celui appliqué à l'essai initial de stabilité à long terme décrit dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, quand cela est justifié et documenté dans le protocole (par exemple les fréquences d'essais analytiques ou une mise à jour selon les recommandations du VICH (EMEA/VICH/899/99)).
- 6.29. Le nombre de lots et la fréquence des essais analytiques fournissent une base de données suffisante pour permettre une analyse des tendances. Sauf exception justifiée ou absence de production, au moins un lot par an de produit fabriqué dans chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire, si cela est pertinent, est inclus dans le programme d'études de stabilité. Pour les produits dont le contrôle continu de la stabilité nécessite normalement des essais sur animaux et qu'aucune méthode alternative n'est disponible, la fréquence des tests peut tenir compte d'une analyse de risques. Le principe d'une approche matricielle et d'encadrement peut être appliqué si elle est scientifiquement justifiée dans le protocole.
- 6.30. Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme continu d'études de stabilité. Par exemple, une étude de stabilité peut être conduite après un changement ou une déviation significatif d'un procédé de fabrication ou d'un conditionnement. Tout retraitement partiel ou total, toute opération de récupération est également pris en compte.
- 6.31. Les résultats des études de stabilité sont transmis aux personnes occupant des postes-clés, et notamment le responsable pharmaceutique. Quand des études de stabilité sont menées dans un établissement différent de celui où sont fabriqués les produits vrac ou les produits finis, un contrat est établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité sont disponibles dans l'établissement de fabrication afin de pouvoir être contrôlés par l'autorité compétente.
- 6.32. Les résultats hors spécifications et les déviations significatives font l'objet d'une enquête. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute déviation défavorable significative fait l'objet d'une information à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché est analysé selon les dispositions du chapitre 8 du présent guide en concertation avec l'autorité compétente.

6.33. Une synthèse de l'ensemble des données obtenues, incluant les conclusions intermédiaires sur le programme est rédigé et conservé. Cette synthèse est soumise à une revue périodique.

## CHAPITRE 7

### FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE

#### PRINCIPE

La fabrication et l'analyse en sous-traitance sont convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible d'aboutir à un travail ou à la production d'un médicament vétérinaire de qualité insuffisante.

Un contrat écrit est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le contrat précise la façon selon laquelle le pharmacien ou le vétérinaire responsable libérant chaque lot de médicament vétérinaire destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité.

Le sous-traitant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été, au préalable, autorisé par écrit par celui-ci.

Le sous-traitant respecte les principes et lignes directrices des B.P.F. qui le concernent et se soumet aux inspections des autorités compétentes.

Note : Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats Membres dans le cadre de la réglementation concernant les autorisations de fabrication et de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives du sous-traitant et du donneur d'ordre vis-à-vis des consommateurs. Ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des lois communautaires et nationales.

#### GÉNÉRALITÉS

- 7.1. La fabrication et/ou l'analyse en sous-traitance sont couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.
- 7.2. Tous les accords pris en matière de fabrication et d'analyse en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, sont en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

#### LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.3. Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé. Il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de fabrication décrites dans ce guide sont respectés.
- 7.4. Le donneur d'ordre procure au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat, et ce en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre s'assure que le sous

traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles.

- 7.5. Le donneur d'ordre s'assure que tous les articles, produits et médicaments vétérinaires, qui sont fabriqués et lui sont livrés par un sous-traitant répondent bien à leurs spécifications.

Lorsque le sous-traitant est situé en France, le donneur d'ordre s'assure que les produits ou médicaments fabriqués par le sous-traitant ont été libérés par le responsable pharmaceutique de l'établissement où l'opération a été sous-traitée.

Lorsque le sous-traitant est situé dans un Etat membre de l'Union Européenne, ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen, le donneur d'ordre s'assure que tous les médicaments vétérinaires fabriqués par ce sous-traitant ont été libérés par une personne qualifiée reconnue par l'autorité compétente de l'Etat concerné.

#### LE SOUS-TRAITANT

- 7.6. Le sous-traitant possède des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes ainsi qu'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 ou, en France d'une autorisation administrative d'ouverture, telle que prévue à l'article L.5142-2 du Code de la Santé Publique.

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

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

- 7.9. Le sous-traitant s'abstient de toute activité qui pourrait affecter la qualité des produits ou médicaments vétérinaires fabriqués et/ou de l'analyse sous-traitée pour le compte du donneur d'ordre.

#### LE CONTRAT

- 7.10. Un contrat écrit est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit ou du médicament vétérinaire. Les aspects techniques du contrat sont 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 sont en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

- 7.11. Le contrat précise de quelle façon le responsable pharmaceutique ou la personne qualifiée libérant le lot destiné à la vente s'assure de la conformité de chaque lot aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché.
- 7.12. Le contrat définit 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 précise si le sous-traitant prélève ou non les échantillons dans les locaux du fabricant.
- 7.13. Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence sont conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. En tout état de cause, les pièces nécessaires à l'évaluation de la qualité du médicament vétérinaire sont immédiatement accessibles en cas de réclamation ou de suspicion de défaut. Les procédures de réclamation ou de rappel du donneur d'ordre précisent les références de ces pièces.
- 7.14. Le contrat prévoit une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant.
- 7.15. Dans le cas d'analyse sous traitée, le sous-traitant admet qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.

## CHAPITRE 8

### RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS

#### PRINCIPE

Tout fabricant met 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 est enregistrée et étudiée par le fabricant.

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

Le fabricant informe l'autorité administrative 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. Il indique dans la mesure du possible les pays de destination. Ce rappel tient compte des obligations relatives à la pharmacovigilance.

#### RÉCLAMATIONS

- 8.1. S'il ne l'assure pas lui-même, le responsable pharmaceutique désigne un responsable pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre. Ce dernier dispose de suffisamment de personnel pour l'assister dans sa tâche. Si cette tâche n'est pas confiée au responsable pharmaceutique, celui-ci est tenu au courant de toute réclamation ou enquête.
- 8.2. Des procédures écrites sont établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un médicament supposé défectueux.
- 8.3. Tous les détails d'une réclamation concernant un médicament vétérinaire défectueux sont enregistrés. Chaque réclamation est étudiée de façon approfondie. Le responsable du Contrôle de la Qualité est concerné par l'étude de tels problèmes.
- 8.4. Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou que celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de recontrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les lots qui contiennent une partie récupérée du lot défectueux sont contrôlés.
- 8.5. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation sont enregistrées et mentionnées dans le dossier de lot correspondant.
- 8.6. Les dossiers de réclamations sont régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice concernant des problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention et qui pourraient nécessiter le rappel de médicaments commercialisés.



- 8.7. En cas de réclamation, l'éventualité qu'elle soit due à une contrefaçon est examinée attentivement.
- 8.8. Les autorités compétentes sont informées lorsqu'un fabricant envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une fabrication, de la dégradation d'un médicament, ou encore de tout autre problème sérieux de qualité.

#### RAPPELS

- 8.9. S'il ne l'assure pas lui-même le responsable pharmaceutique désigne une personne responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Cette personne dispose de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié. Ce responsable est indépendant des services commerciaux. S'il ne s'agit pas du responsable pharmaceutique, ce dernier est tenu au courant de tout rappel.
- 8.10. Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels sont établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.
- 8.11. Les rappels peuvent être entrepris rapidement et à tout moment.
- 8.12. Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels les médicaments auraient pu être distribués sont rapidement informées s'il est envisagé d'entreprendre un rappel en raison de la mise en évidence ou de la suspicion d'anomalies.
- 8.13. Les dossiers de distribution sont rapidement mis à la disposition du responsable des rappels et contiennent 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.
- 8.14. Les produits rappelés sont identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.
- 8.15. Le déroulement du rappel est enregistré et un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.
- 8.16. L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels est régulièrement évaluée.

## CHAPITRE 9

### AUTO-INSPECTION

#### PRINCIPE

Les auto-inspections font partie du système d'Assurance de la Qualité et sont réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires.

#### GÉNÉRALITÉS

- 9.1. Les recommandations relatives au personnel, aux locaux, au matériel, aux documents, à la production, au contrôle de la qualité, à la distribution des médicaments, aux dispositions prises pour traiter les réclamations, les rappels, les systèmes d'auto-inspection sont examinées à intervalles réguliers suivant un programme préétabli de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'Assurance de la Qualité.
- 9.2. Des auto-inspections sont conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.
- 9.3. Toutes les auto-inspections font l'objet d'un compte rendu. Les rapports contiennent toutes les observations faites pendant ces auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement sont également élaborés.

### **LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES**

Les numéros affectés aux différentes lignes directrices ne respectent pas un ordre numérique croissant afin de rester en cohérence avec d'autres référentiels communautaires ou internationaux. Les numéros absents correspondent le plus souvent à des lignes directrices qui concernent les médicaments à usage humain dans le référentiel volume 4 Eudralex. La précédente ligne directrice particulière III a été scindée entre les nouvelles lignes directrice particulières 4 et 9 dans un souci d'harmonisation avec le texte européen.

<b>Numérotation actuelle</b>	<b>Intitulé</b>	<b>Ancienne numérotation</b>
LDP I	Fabrication des médicaments vétérinaires stériles	VII
LDPIV	Fabrication de médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques	III
LDP V	Fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques	II
LDP VI	Fabrication des gaz médicinaux	ajout
LDP VII	Fabrication des médicaments à base de plantes	IV
LDP VIII	Echantillonnage des matières premières et articles de conditionnement	I
LDP IX	Fabrication des liquides, crèmes et pommades	III
LDP XI	Systèmes informatisés	VI
LDP XII	Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments vétérinaires	V
LDP XV	Qualification et validation	ajout
LDP XVI	Certification par les responsables pharmaceutiques	ajout
LDP XVII	Libération paramétrique	ajout
LDP XIX	Echantillons de référence et échantillons modèles	ajout

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE I – FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES**

### PRINCIPE

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une large mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel. L'Assurance de la Qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit suivre scrupuleusement des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point.

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

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

Ces lignes directrices ne remplacent pas les chapitres correspondants du guide. Elles n'insistent que sur les aspects spécifiques de la fabrication des médicaments stériles.

### GENERALITES

1. La fabrication des médicaments stériles s'effectue dans des zones d'atmosphère contrôlée. L'entrée dans ces zones se fait par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et elles sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.
2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de répartition sont effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories :
  - premièrement celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final
  - deuxièmement celles qui doivent être menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.
3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement.  
Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement en activité de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés. Afin de satisfaire aux conditions requises "en activité", ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air "au repos". On entend par "au repos", la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par "en activité", la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes. Les situations « au repos » et « en activité » sont définies pour chaque zone d'atmosphère contrôlée ou chaque ensemble de zones d'atmosphère contrôlée.

Pour la fabrication des médicaments vétérinaires stériles, on distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée :

Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de répartition, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts, ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire délivrent un air circulant à une vitesse homogène de 0,36 à 0,54 m/s (valeur guide) au niveau du poste de travail. Le maintien de la laminarité du flux est démontré et validé. Un flux d'air uni-directionnel et de vitesse plus lente peut être utilisé dans les isolateurs clos et dans les passe-plats.

Classe B : Dans les cas d'opérations de préparation et de répartition aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A. ;

Classes C et D\_: Zones d'atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Le tableau ci-dessous classe les différentes zones en fonction du nombre de particules présentes dans l'atmosphère :

CLASSE	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , de taille égale ou supérieure à (a)			
	au repos (b)		en activité	
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A .....	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
... B (c) .....	3 500	1 (e)	350 000	2 000
..... C (c) .....	350 000	2 000	3 500 000	20 000
..... D (c) .....	3 500 000	20 000	Non défini (f)	Non défini (f)
.....				

- (a) Mesure des particules basée sur l'utilisation d'un compteur de particules qui mesure la concentration en particules de taille spécifique égale ou supérieure au seuil établi. Un système de mesure en continu est utilisé pour suivre la concentration en particules dans la zone classée A, et est recommandé pour les zones classées B dans leur environnement immédiat. Pour le test de routine, le volume total de l'échantillon n'est pas inférieur à 1 m<sup>3</sup> pour les zones classées A et B et de préférence pour les zones de classe C.
- (b) Les conditions particulières précisées dans le tableau pour la situation « au repos » sont fixées après une courte période de renouvellement automatique de 15-20 minutes (valeur guide) à la fin des opérations.
- (c) Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellements d'air est adapté à la taille de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système de traitement d'air est muni de filtres appropriés, tels que les filtres HEPA pour les classes A, B et C.

- (d) Les indications données pour le nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> dans les situations « au repos » et « en activité » correspondent approximativement aux classes de propreté des normes EN/ISO pour les particules de 0,5 µm.
- (e) Les zones ne contiennent pas de particules de taille supérieure ou égale à 5 µm. Comme il est impossible de démontrer statistiquement l'absence totale de particules, la limite est placée à 1 particule au m<sup>3</sup>. Pendant la qualification des salles, il est démontré que les zones sont maintenues à l'intérieur des limites.
- (f) Pour cette zone, les conditions et les limites fixées dépendront de la nature des opérations réalisées.

D'autres caractéristiques, comme la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les standards définis de propreté.

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

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

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

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne "au repos" du tableau sont respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide). Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne

"en activité" pour la classe A sont maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert sont en contact direct avec l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau de contamination particulaire requis au point de répartition au cours de celle-ci, en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

4. Les zones sont soumises à surveillance « en activité », afin de contrôler la propreté particulaire correspondant aux différentes classes.
5. Les opérations aseptiques sont 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 n'interfèrent pas avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance sont pris en compte lorsque les dossiers de lot sont examinés en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel sont 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 ».

CLASSE	LIMITES RECOMMANDEES DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE (a)			
	échantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	boîtes de Pétri (diam : 90mm) ufc/4h (b)	géloses de contact (diam : 55 mm) ufc/plaque	empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A .....	< 1	< 1	< 1	< 1
B .....	10	5	5	5
C .....	100	50	25	-
D .....	200	100	50	-

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.  
 (b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

6. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles imposent des mesures correctives.

#### ISOTECHNIE (TECHNOLOGIE EN SYSTEME CLOS)

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

Le transfert des substances vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire. La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'isolateur. Celle-ci est contrôlée et correspond au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

8. Les isolateurs ne sont utilisés qu'après une validation appropriée. Cette validation tient compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.
9. Une surveillance en routine est effectuée et comprend des essais de fuite sur l'isolateur et sur les gants de manipulation.

#### TECHNOLOGIE DE FORMAGE/REPARTITION/SCELLAGE

10. Les unités de formage-répartition-scillage sont des machines spécifiquement conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Une unité de formage-répartition-scillage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air de classe A peut être installée dans un local de classe C, au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés.

« Au repos », le local se conforme aux limites microbiologiques et particulières fixées et, « en activité », aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage-répartition-scillage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final est installé dans des locaux de classe D au moins.

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



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

#### PRODUITS STÉRILISÉS DANS LEUR RÉCIPIENT FINAL

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

La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final est réalisée dans un local de classe C au moins.

Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison, par exemple, de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, la répartition est effectuée à un poste de travail de classe A dans un local de classe C au moins. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition avant stérilisation finale s'effectuent généralement dans un local de classe C.

#### PRÉPARATIONS ASEPTIQUES

12. Après nettoyage, les accessoires sont manipulés dans un local de classe D au moins. La manipulation des matières premières et accessoires stériles, qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation ou filtration stérilisante est réalisée à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

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

La manipulation et la répartition des produits fabriqués aseptiquement sont effectuées à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

Le transfert, avant obturation, de récipients partiellement clos, tels que ceux qui sont utilisés pour la lyophilisation, s'effectue soit à un poste de travail de classe A dans un local de classe B, soit dans des chariots de transfert scellés dans un local de classe B.

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

#### PERSONNEL

13. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles s'effectuent, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.  
Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones reçoivent une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation comporte des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il convient de former et surveiller attentivement le personnel extérieur non formé amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction).
14. Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne pénètre dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.
15. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il est demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif sont décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.
16. Le changement et le lavage des vêtements s'effectuent selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphères contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.
17. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure des zones d'atmosphère contrôlée.
18. Les vêtements et leur qualité sont adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont portés. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets

et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont portés. Le tissu ne libère virtuellement ni fibres ni particules.

Classe A/B : une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise 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, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont portés. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

19. Les vêtements personnels ne sont pas introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) est fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations ; le masque et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.
20. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée sont nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations s'effectuent selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

#### LOCAUX

21. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes sont lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération et l'accumulation de particules et de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.
22. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il n'y a pas de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel seront réduits au minimum. Les portes sont d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.
23. Les faux plafonds sont scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.
24. Les canalisations et les gaines sont installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.
25. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour sont installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure sont équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.
26. Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulière des vêtements protecteurs. Ces locaux sont efficacement ventilés avec de l'air

filtré. La dernière partie du vestiaire relève, au repos, de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. D'une manière générale, les lave-mains ne peuvent être installés que dans la première partie des vestiaires.

27. Les différentes portes d'un sas ne peuvent être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore est utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.
28. Pendant la fabrication, une alimentation en air filtré maintient en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et ventile efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes sont de 10 à 15 pascals (valeurs guides). De plus, une attention particulière est apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires nettoyés destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air quittant la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.
29. Il convient de démontrer que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, d'éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.
30. L'alimentation en air est munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. 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 ou consigné de toute autre manière.

#### MATÉRIEL

31. 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).
32. Dans la mesure du possible, le matériel, les appareils et les installations techniques sont conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci est effectuée, dans la mesure du possible, après la remise en état.
33. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.
34. Les installations de traitement et de distribution de l'eau sont conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée.

Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables est produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

35. L'ensemble du matériel, y compris les stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres événements et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, est validé et entretenu de façon planifiée. La réutilisation de ces éléments est approuvée.

#### DÉSINFECTION

36. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à un programme écrit. Lorsque l'on emploie des désinfectants, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.
37. Les désinfectants et les détergents sont contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions sont conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée que si elles ont été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B sont stériles.
38. La fumigation de la zone d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

#### PRODUCTION

39. Des précautions sont prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.
40. Des médicaments d'origine microbienne ne sont pas préparés ou ne font pas l'objet d'une répartition dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, la répartition de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer, après inactivation, dans les locaux utilisés pour la répartition d'autres médicaments stériles.
41. La validation des procédés de fabrication aseptique comprend la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. La nature du milieu de culture utilisé est, en général, équivalente à celle du produit simulé. Le test de simulation se rapproche le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprend toutes les étapes critiques.
42. Cette simulation est répétée à intervalles définis et après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients utilisés pour le remplissage du milieu de culture est suffisant pour que l'évaluation soit fiable. Pour les petits lots, ce nombre est au moins égal à la taille du lot. Le taux de contamination est inférieur à 0,1% avec un niveau de confiance de 0,95.

43. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.
44. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci sont régulièrement contrôlées. Ce contrôle porte sur la contamination chimique et biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises sont consignés et conservés.
45. Les activités sont limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne sont pas trop élevées en raison du type de vêtement porté dans ces zones.
46. La contamination microbienne des matières premières est minimale. Les spécifications comportent des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.
47. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.
48. Des mesures sont prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulaire des produits finis.
49. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être recontaminés.
50. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limitée est fixée en fonction des conditions de stockage.
51. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien est le plus bref possible. Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation.
52. La biocharge (contamination microbienne) est contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite est fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. L'absence de pyrogènes est contrôlée, le cas échéant. Toutes les solutions, en particulier les préparations injectables de grands volumes, sont filtrées sur un filtre anti-microbien, si possible immédiatement avant la répartition.
53. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques sont stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateurs à double porte, scellés dans le mur, ou selon un autre système n'y introduisant pas plus de contaminants. Les gaz non combustibles passent au travers d'un filtre anti-microbien.

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

#### STÉRILISATION

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

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

57. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits est soumise au traitement requis. La conception du procédé garantit une bonne exposition au traitement.

58. Des schémas des chargements validés sont établis pour chaque méthode de stérilisation.

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

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

61. Les résultats de chaque cycle de stérilisation peuvent être consultés. Ils sont approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

#### *Stérilisation par la chaleur*

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

63. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne peuvent pas remplacer les contrôles physiques.
64. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps est déterminé pour chaque type de charge à stériliser.
65. Après la phase de température élevée d'un cycle de stérilisation par la chaleur, il convient de prendre des précautions pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement est stérile, sauf s'il peut être démontré que tout récipient non étanche sera refusé.

#### *Chaleur humide*

66. La température et la pression sont toutes deux utilisées pour contrôler le processus. L'appareil de régulation est normalement indépendant de l'appareil de contrôle et d'enregistrement. Les systèmes de régulation et de contrôle automatiques sont validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du processus. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation sont enregistrées par le système et contrôlées par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température indépendants est comparée en routine à celle de l'enregistrement durant la période de stérilisation. Pour des stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre subit régulièrement des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.
67. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, sont emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge est en contact avec l'agent stérilisant, pendant le temps nécessaire et à la température requise.
68. La vapeur utilisée pour la stérilisation est de qualité convenable et ne contient pas d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel.

#### *Chaleur sèche*

69. Le four comporte une circulation d'air dans la chambre et peut maintenir une surpression pour empêcher la pénétration d'air non stérile. Tout air entrant passe sur un filtre HEPA. Lorsque la méthode permet la destruction des pyrogènes, la validation comporte l'utilisation d'endotoxines.

#### *Stérilisation par irradiation*

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



71. La dose d'irradiation est mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, sont utilisés. Les dosimètres sont introduits dans la charge en nombre suffisant, et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'irradiateur. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils sont employés dans les limites de validité de leur calibration. Les dosimètres sont lus peu de temps après leur exposition aux radiations.
72. Des indicateurs biologiques ne peuvent être utilisés que comme moyen de contrôle supplémentaire.
73. Les procédures de validation montrent que les effets dus aux différences de densité des conditionnements ont été pris en considération.
74. Des procédures de manutention permettent d'éviter les risques de substitution entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement porte un indicateur radio-sensible montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.
75. La dose totale d'irradiation est administrée en un intervalle de temps prédéterminé.

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

76. Cette méthode n'est employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit est démontrée et il est prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.
77. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel. Des précautions sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.
78. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent atteindre le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre tient compte de l'exigence inverse de diminuer le temps avant stérilisation.
79. Chaque cycle de stérilisation est surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue fait partie du dossier de lot.
80. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation comportent la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température sont enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements font partie du dossier de lot.

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

FILTRATION DES MÉDICAMENTS QUI NE PEUVENT  
PAS ÊTRE STÉRILISÉS DANS LEUR RÉCIPIENT FINAL

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

83. La filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation et une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale s'effectue aussi près que possible du point de répartition.

84. La libération de fibres par les filtres doit être minimale.

85. L'intégrité des filtres stérilisés est contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre sont déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles sont inscrits dans le dossier de lot. L'intégrité des filtres évents et des filtres à gaz situés en des points critiques est confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres est confirmée à intervalles de temps appropriés.

86. Le même filtre n'est pas utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

87. Le filtre n'altère pas le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en libérant d'autres substances.

DERNIÈRES ÉTAPES DE LA FABRICATION

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

89. Les récipients scellés sous vide subissent des essais pour montrer la permanence du vide après un délai approprié et prédéterminé.

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

#### CONTROLE DE LA QUALITE

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

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

93. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs de l'ensemble du lot, et ils comportent en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

- a) pour les produits qui ont été répartis de façon aseptique, des échantillons sont prélevés parmi les récipients répartis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque interruption de travail importante.
- b) pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IV– FABRICATION DE MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES**

*Note* : Ce chapitre s'applique à tous les médicaments à usage vétérinaire visés par l'article L.5141-2 du Code de la Santé Publique à l'exception des médicaments immunologiques à usage vétérinaire qui font l'objet du V des lignes directrices particulières.

### FABRICATION DES PRÉMÉLANGES MÉDICAMENTEUX

Dans le cadre de cette section, on entend, aux termes du Code de la Santé Publique par :

- aliment médicamenteux, tout médicament vétérinaire, constitué à partir d'un mélange d'aliments et de prémélange médicamenteux présenté pour être administré à des animaux sans transformation, dans un but thérapeutique, curatif ou préventif au sens de l'alinéa 1<sup>er</sup> de l'article L.5111.1 du Code de la Santé Publique ;
  - prémélange médicamenteux, tout médicament à usage vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.
1. La fabrication de prémélanges médicamenteux nécessite l'emploi de grandes quantités de produits végétaux susceptibles d'attirer des insectes et des rongeurs. Les locaux sont conçus, équipés et réalisés de manière à réduire ce risque au maximum (cf point 3.4. dispositions générales) et ils font également l'objet d'un programme de lutte antiparasitaire régulière.
  2. Etant donné l'importance du volume de poussière libéré au cours de la production du produit en vrac utilisé pour les préparations, il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et pour faciliter le nettoyage (point 3.14 des dispositions générales), par exemple en installant, dans la mesure du possible, des systèmes de transport hermétiques et d'extraction de poussière. L'installation de tels systèmes ne dispense cependant pas du nettoyage régulier des zones de production.
  3. Les fabrications sont menées de façon à garantir l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre notamment lorsque les phases du procédé de fabrication sont susceptibles d'altérer de façon significative la stabilité du ou des principes actifs.
  4. Il convient de fabriquer les prémélanges dans des zones spécifiques qui, dans la mesure du possible, sont indépendantes des zones de fabrication d'autres médicaments. Si ce n'est pas le cas, les locaux de fabrication des prémélanges seront entourés d'une zone tampon servant à les isoler des autres zones de fabrication en vue de réduire le risque de contamination.

### FABRICATION DES ECTOPARASITICIDES

5. Par dérogation au point 3.6. des dispositions générales, la production et le conditionnement primaire des ectoparasitiques à usage vétérinaire destinés à une

application externe, sont autorisés par campagne et dans une zone spéciale réservée aux pesticides. En revanche, la production d'autres catégories de médicaments à usage vétérinaire ne s'effectue pas dans des zones de ce type.

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

#### FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES CONTENANT DES SUBSTANCES SENSIBILISANTES OU TOXIQUES

7. L'utilisation de pénicillines en médecine vétérinaire ne comporte pas le même risque d'hypersensibilité que chez l'homme. Par contre d'autres substances peuvent être sensibilisantes ou toxiques pour une ou plusieurs espèces animales.

Les exigences relatives à la fabrication de pénicillines dans des locaux autonomes (point 3.6 des dispositions générales) peuvent, bien qu'il soit souhaitable de les respecter, être levées si les locaux sont exclusivement réservés à la fabrication de médicaments à usage vétérinaire. Il convient toutefois, de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter les contaminations croisées ainsi que tout risque pour la sécurité des opérateurs, conformément aux dispositions prévues dans ce guide. Dans ce cas, les médicaments contenant des pénicillines sont fabriqués par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquats et validés.

Pour les autres substances susceptibles d'être toxiques ou sensibilisantes pour une espèce donnée, il convient de mettre en place des mesures et des procédures validées afin d'éviter les contaminations croisées. Les mesures peuvent consister en l'utilisation de locaux séparés ou en fabrication par campagnes suivies d'une décontamination et d'un nettoyage adéquat et validé.

#### CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS

8. Des recommandations spécifiques relatives à l'échantillonnage sont précisées dans la ligne directrice particulière XIX- (Echantillons de référence et échantillons modèles).
9. Des recommandations spécifiques relatives aux conditions de conservation sont précisées dans la ligne directrice particulière XIX- (Echantillons de référence et échantillons modèles).

#### MÉDICAMENTS STÉRILES À USAGE VÉTÉRINAIRE

10. Certains médicaments vétérinaires stérilisés dans leur récipient final peuvent, sous réserve d'acceptation par les autorités compétentes, être fabriqués dans une zone d'atmosphère contrôlée d'une classe inférieure à celle requise à la ligne directrice particulière concernant les « préparations stériles », mais néanmoins dans un environnement de classe D, au moins.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE V – FABRICATION DE MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES A USAGE VETERINAIRE**

### PRINCIPE

La fabrication de médicaments immunologiques à usage vétérinaire présente plusieurs caractéristiques qui sont prises en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'Assurance de la Qualité. Etant donné le nombre des espèces animales et de leurs agents pathogènes, les médicaments fabriqués sont extrêmement variés, alors que le volume de fabrication est souvent faible. C'est pourquoi les fabrications ont souvent lieu « par campagne ».

En outre, la nature du procédé de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc...) oblige à assurer aux produits une protection particulière contre les contaminations directes et les contaminations croisées.

Il convient de protéger également l'environnement, en particulier lorsque la fabrication comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques.

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

Ces facteurs, qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des médicaments immunologiques et aux limites des essais de contrôle de la qualité, spécialement pour le contrôle du produit fini, confèrent un rôle primordial au système d'Assurance de la Qualité. On n'insistera jamais trop sur la nécessité de maîtriser tous les aspects des B.P.F. décrits ci-après ainsi que ceux qui figurent dans les règles générales du Guide.

Il est particulièrement important que les données fournies par le contrôle des divers aspects des B.P.F. (équipement, locaux, produits, etc.) soient rigoureusement évaluées et que des décisions éclairées soient prises et consignées.

### PERSONNEL

1. Tout le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) employé dans des zones où sont fabriqués des produits immunologiques reçoit une formation en matière d'hygiène et de microbiologie et toutes les informations pertinentes dans ces domaines. Il convient également de lui assurer une formation complémentaire portant spécifiquement sur les produits avec lesquels il travaille.
2. Le personnel responsable, sans préjudice de la qualification requise pour occuper les postes clés (voir également chapitre 2 points 2.3 à 2.7), a une formation en règle dans certains ou la totalité des domaines suivants :
  - bactériologie,
  - biologie,
  - biométrie,
  - chimie,
  - immunologie,
  - parasitologie,
  - pharmacologie,
  - virologie.

Il a également les connaissances appropriées quant aux mesures de protection de l'environnement.

3. Le personnel se protège contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés pour la production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont utilisés, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter toute contamination du personnel par ces agents ou par des animaux d'expérimentation. Le personnel est soumis à un examen médical périodique et le cas échéant vacciné.
4. Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel leur servant de porteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.
5. Pour les produits immunologiques, les risques de contamination et de contamination croisée par le personnel sont particulièrement importants.  
Les contaminations par le personnel sont évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production.

Les contaminations croisées par le personnel de production sont évitées par des dispositions et des procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à une autre sans avoir pris les mesures appropriées pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne se déplacent pas d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux, à une zone où d'autres produits ou organismes sont ou ont été manipulés.

Dans les cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production respecte certaines mesures de décontamination clairement définies, comme changer de vêtements et de chaussures et, si nécessaire, se doucher.

Ne constitue pas un risque de contamination croisée, le personnel pénétrant dans une zone de confinement pour contrôler les cultures en récipients scellés dont la surface est décontaminée, si les organismes n'ont pas été manipulés en circuit ouvert au cours des douze dernières heures, à moins que ces organismes ne soient qualifiés d'exotiques.

#### LOCAUX

6. Les locaux sont conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement. Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.  
Le degré de contrôle exercé reflète la nature de l'organisme utilisé. Cette zone est, au minimum, maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permet une élimination efficace des contaminants de l'air.
7. Les agents biologiques vivants sont manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement est adapté à la pathogénicité du micro-organisme et au fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques (d'autres législations pertinentes, comme celles relatives aux organismes génétiquement modifiés s'appliquent également : Code de

l'environnement, chapitre III du titre III du livre IV relatif à la dissémination volontaire et la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés et les textes pris pour son application ainsi que celles relatives à la protection des travailleurs exposés à des agents biologiques pathogènes : Code du travail articles R.231-64-1 et R.231-61-1, Code de la santé publique article L.5139 et les textes pris pour application).

8. Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration, sont manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.
9. Les opérations en circuit ouvert et qui font intervenir des produits ou des composants qui ne seront plus stérilisés ultérieurement, sont effectuées à un poste de travail placé sous flux d'air laminaire (classe A) ce dernier étant lui-même dans une zone de classe B.
10. Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et de développement, activités de diagnostic, etc.), sont effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre les mesures de confinement et d'isolement appropriées.

Le degré de confinement est en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Le confinement primaire repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières. Le confinement secondaire repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et/ou de stérilisateur pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières. Le concept de confinement peut également s'appliquer au matériel.

Dès lors que des activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement est capable de maîtriser tous les risques de ce genre.

Des conditions de confinement peuvent également être requises si des manipulations d'agents biologiques vivants ont lieu à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production.

11. Les locaux de confinement sont faciles à désinfecter et possèdent les caractéristiques suivantes :
  - a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur.
  - b) des locaux en dépression par rapport aux locaux voisins.

Le traitement de l'air de ces locaux est indépendant et dans la mesure du possible sans recyclage de l'air dans la zone. L'air de ces locaux est aspiré et rejeté au travers de filtres HEPA. Lorsque l'air est remis en circulation dans la même zone, il subit une filtration supplémentaire à l'aide de filtres HEPA. Cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par les filtres HEPA de la zone. Lorsque l'air est recyclé d'une zone à une autre, il passe par deux filtres HEPA.

L'intégrité des filtres est contrôlée en permanence et en cas de défaillance, des mesures appropriées sont prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait.



- c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques est filtré à l'aide de deux filtres HEPA montés en série. L'air provenant des zones de production n'est pas remis en circulation.
- d) des systèmes destinés à recueillir :
  - les effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc.
  - les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux.

Les déchets sont, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés sont éliminés selon une méthode ne présentant pas de danger.

- e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas, équipés le cas échéant de lavabos et de douches. Le gradient de pression de l'air est tel qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés hors de la zone.
  - f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas permet une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace.
  - g) Un autoclave à double porte, « en barrière », afin d'en retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.
12. Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires sont équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres systèmes appropriés qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps.  
Les vestiaires reçoivent de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et sont équipés d'un système d'aspiration qui produit une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail.  
En règle générale les sas destinés au matériel sont ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'admission d'air peuvent néanmoins être admis.
13. Les opérations de production, telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc, susceptibles d'être une source de contamination sont effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale sont manipulés avec des précautions appropriées.
14. Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) sont indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.
15. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives, il convient de ne manipuler qu'un agent biologique à la fois dans une zone.

16. Les zones de production sont conçues de manière à permettre la désinfection entre les campagnes, à l'aide de méthodes validées.
17. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccordements sont également stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccordements peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire. Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccordements sont validés pour les organismes utilisés. Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition que toutes les précautions soient prises afin éviter les contaminations croisées. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences particulières en matière de confinement sont placés dans des zones réservées.
18. Les animaleries où sont placés les animaux destinés à la production, ou utilisés pour celle-ci, sont soumises aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou les zones d'atmosphère contrôlée et séparées des autres animaleries. Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour le contrôle de la qualité à l'aide d'un agent biologique pathogène répondent aux conditions de confinement appropriées.
19. L'accès aux zones de fabrication est réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises sont affichées d'une manière évidente.
20. La documentation relative aux locaux est facilement accessible et présentée dans un « dossier de référence du site ». Le terrain et les bâtiments où ont lieu la fabrication sont décrits d'une manière suffisamment détaillée (à l'aide de plans et d'explications écrites) pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits est également clairement indiquée.

Les espèces animales installées dans les différentes animaleries sont identifiées.

Les activités effectuées sur les terrains voisins du site sont également connues et mentionnées.

Les plans des locaux des zones de confinement et des zones d'atmosphère contrôlée contiennent une description du système de ventilation mentionnant les arrivées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Il convient de préciser les gradients de pression contrôlés par un indicateur de pression.

## MATÉRIEL

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

22. Le matériel, le cas échéant, assure un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique.

Le matériel, est conçu et réalisé de manière à pouvoir être soit décontaminé soit stérilisé d'une manière facile et efficace.

23. Le matériel clos, utilisé pour assurer un confinement primaire de l'agent biologique, est conçu et réalisé de manière à éviter toute fuite et la formation de gouttelettes et d'aérosols.

Les entrées et les sorties de gaz sont protégées pour assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants.

L'introduction et le retrait de substances ont lieu à l'aide d'un système fermé stérilisable ou sous un flux d'air laminaire approprié.

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

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

Toutes les procédures de stérilisation sont validées.

25. Le matériel est conçu de manière à éviter tout mélange entre les différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres sont identifiés selon leur fonction.

Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes et cellules, sont placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour différents types de cellules ou d'organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients. Les récipients de culture sont étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peuvent présenter des difficultés particulières et font l'objet d'une attention spéciale.

Le matériel destiné au stockage d'agents ou de produits biologiques est conçu ou utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés sont étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches. Les articles comme les lots de semences, de cellules et d'organismes sont stockés dans des appareils spécifiques.

26. Certains appareils sont équipés de systèmes d'enregistrement et si nécessaire d'alarme, comme par exemple les étuves, incubateurs etc.

Il convient de mettre en place un système d'entretien préventif accompagné d'une analyse des variations des données enregistrées, dans le but d'éviter les pannes.

27. Le chargement des lyophilisateurs est effectué dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée appropriée.

L'environnement immédiat des lyophilisateurs est contaminé lors de leur déchargement. C'est pour cette raison que la pièce d'atmosphère contrôlée où se trouve un lyophilisateur

à porte unique est décontaminée avant d'y introduire un nouveau lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne le même organisme. Les lyophilisateurs à deux portes sont stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée.

Les lyophilisateurs sont stérilisés conformément au point 24. En cas de fabrication « par campagne », ils sont, au moins, stérilisés après chaque campagne.

#### ANIMAUX ET ANIMALERIES

28. Les animaleries, les soins et la quarantaine applicables aux animaux répondent aux exigences générales de la réglementation nationale sur l'expérimentation animale.
29. Les animaleries sont séparées des autres aires de production et sont conçues de manière appropriée.
30. L'état de santé des animaux utilisés pour la production est défini, contrôlé et consigné. Certains animaux sont traités conformément aux instructions données dans les monographies spécifiques (par exemple les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques).
31. Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués font l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler les risques éventuels.

#### DÉSINFECTION - ELIMINATION DES DÉCHETS

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

#### PRODUCTION

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

#### *Matières premières*

34. Des spécifications écrites précisent clairement les caractéristiques appropriées des matières premières. Ces spécifications contiennent tous les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières ainsi que les contrôles auxquels sont soumises les matières premières. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.

35. Les résultats des contrôles effectués sur les matières premières sont conformes aux spécifications. Si les analyses sont longues (par exemple dans le cas des oeufs de poules exemptes d'organismes pathogènes spécifiques), il peut s'avérer nécessaire de traiter les matières premières avant de disposer des résultats de ces contrôles. Dans ce cas, le produit fini n'est libéré qu'à condition que les contrôles effectués sur les matières premières donnent des résultats satisfaisants.
36. Lors du choix d'une matière première, le système d'assurance de la qualité du fournisseur fait l'objet d'une attention particulière. Ce système d'Assurance Qualité détermine également la nature et l'importance des analyses requises pour le contrôle de la qualité.
37. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence est donnée si possible à une méthode de traitement par la chaleur. D'autres méthodes validées, comme l'irradiation peuvent, le cas échéant, être utilisées.

#### *Milieux*

38. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée est validée à l'avance d'une manière appropriée.
39. Les milieux sont, de préférence, stérilisés sur place ou « en ligne ». La méthode utilisée consiste, sauf impossibilité, en un traitement par la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs stériles sont eux-mêmes stériles.

#### *Système de lots de semence et de banques de cellules*

40. Afin d'éviter la dérive de certaines propriétés à la suite de la multiplication des sous-cultures ou après un grand nombre de générations, la production des médicaments immunologiques à usage vétérinaire à partir de cultures de micro-organismes, de cellules ou de tissus, ou par propagation dans des embryons ou des animaux repose sur un système de lots de semence ou de banques de cellules.
41. Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence ou la banque de cellules du produit fini est conforme au dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.
42. Les lots de semence et les banques de cellules sont caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants est recherchée. Des critères d'acceptation sont établis pour les nouveaux lots de semence. Les lots de semence et les banques de cellules sont constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination et d'altération. Aucun autre matériel vivant ou infectieux (comme des virus ou des lignées cellulaires) n'est manipulé simultanément dans la même zone ou par la même personne au cours de la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules.
43. La constitution du lot de semence ou de la banque de cellules est effectuée dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence ou la banque de cellules et, si possible, le personnel qui le (la) manipule ainsi que l'environnement extérieur.

44. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence font l'objet d'une description complète. Il convient de prouver la stabilité et la reprise d'activité des semences et des cellules. Les récipients de stockage sont hermétiquement fermés, étiquetés d'une manière claire et stockés à une température appropriée. Les conditions de stockage sont contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient est conservé. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70 °C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaires.
45. Seul le personnel autorisé peut manipuler les produits et ces manipulations sont effectuées sous le contrôle d'une personne responsable. Les différents lots de semence ou les banques de cellules sont stockés de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules en plusieurs parties, lesquelles sont stockées dans différents endroits dans le but de réduire le risque de perte totale.

#### *Principes opérationnels*

46. Il faut éviter ou limiter la formation de gouttelettes et de mousse au cours des procédés de fabrication. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes sont effectuées dans des zones confinées ou dans des zones confinées à atmosphère contrôlée, afin d'éviter tout transfert d'organismes vivants.
47. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides et qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'organismes vivants. Il convient de disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé peut n'avoir été validé que vis-à-vis d'une de ces souches ou d'un de ces virus, à moins qu'il y ait des raisons de penser que leur résistance aux procédés ou produits utilisés soit vraiment différente.
48. Les opérations qui comportent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou un produit sont, si possible, effectuées à l'intérieur de systèmes fermés pré-stérilisés. Si ce n'est pas possible, ces opérations sont effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire.
49. L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs, ou dans d'autres récipients, s'effectue dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Avant d'ajouter les cultures, il faut s'assurer que les récipients sont correctement raccordés.
50. Le cas échéant, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices des récipients destinés à l'addition de substances ou au prélèvement d'échantillons sont stérilisés, de préférence par la vapeur. Les systèmes et dispositifs de raccordement sont stérilisés après leur mise en place, avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés.

51. Le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre, sont désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement (voir point 47).

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

52. Les déchets solides et liquides, comme les débris qui restent après la récolte des oeufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, sont stérilisés ou désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent se révéler utiles, pour le transfert et la stérilisation à l'extérieur de la zone de confinement.

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

54. Les articles et le matériel thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée passent par un autoclave ou un four à double entrée.

Les articles et le matériel qui ne résistent pas à la chaleur passent par un sas dont les portes sont munies d'un système de fermeture interactif, à l'intérieur duquel ils sont désinfectés. La stérilisation peut être effectuée ailleurs, à condition que les articles et le matériel soient recouverts d'un double emballage et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions appropriées.

55. Il convient de prendre des précautions visant à éviter toute contamination ou toute confusion au cours de l'incubation. Une procédure de nettoyage et de désinfection des étuves est mise en place. Les récipients et les étuves sont étiquetés soigneusement et clairement.

56. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutive (ou lors de l'utilisation de dispositifs de fabrication totalement fermés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant à l'intérieur d'une salle de production à un moment donné (cf. point 15). Les salles de production sont correctement désinfectées entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents.

57. Les produits sont inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante. Le mélange est ensuite transféré dans un second récipient stérile, sauf si la taille et la forme du récipient permettent de le retourner et de l'agiter facilement afin de mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.

58. Il ne faut pas ouvrir les récipients contenant un produit inactivé, ni en prélever un échantillon, dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. Tout traitement ultérieur des produits inactivés a lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée de classe A ou B ou dans une enceinte fermée réservée aux produits inactivés.
59. Il convient d'accorder une attention spéciale à la validation des méthodes de stérilisation, de désinfection, ainsi que d'élimination et d'inactivation des virus.
60. La répartition, si possible, est effectuée le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant répartition sont fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.
61. Un système assure l'intégrité et la fermeture des récipients après la répartition.
62. Les flacons qui contiennent les agents biologiques vivants sont fermés de manière à éviter la contamination par d'autres produits ou la fuite d'agents biologiques dans d'autres zones ou dans le milieu extérieur.
63. Il peut, pour diverses raisons, s'écouler un certain temps entre la répartition des produits immunologiques et les opérations d'étiquetage et de conditionnement. Des procédures sont établies afin d'éviter toute confusion et d'assurer des conditions de stockage satisfaisantes pour les produits étiquetés et non étiquetés. Il faut accorder une attention spéciale au stockage des produits thermosensibles et photosensibles. Les températures et conditions de stockage sont précisées.
64. Le rendement de la production est comparé, à chaque étape, avec le rendement attendu selon le procédé utilisé. Toute différence significative fait l'objet d'une investigation.

#### CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

65. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments immunologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'inactivation virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, interviennent à un stade approprié de la production.
66. Il est parfois nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.
67. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être exigée.
68. La culture continue de produits biologiques est une pratique courante et il convient d'accorder une attention particulière aux exigences de ce type de méthode de production en termes de contrôle de la qualité.



## **LIGNE DIRECTRICE VI FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX**

### **1. Principe**

- 1.1. La présente annexe traite de la fabrication des gaz médicaux, activité industrielle spécialisée menée en général par d'autres entreprises que les entreprises pharmaceutiques.
- 1.2. La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. De la sorte, la contamination du produit par l'environnement est minimale. Il subsiste cependant un risque de contamination croisée avec d'autres gaz.
- 1.3. La fabrication des gaz médicaux se conforme aux exigences de base des BPF et de ses annexes applicables, aux normes de la pharmacopée et aux lignes directrices énoncées ci-dessous.

### **2. Personnel**

- 2.1. Le responsable pharmaceutique en charge de la certification des lots a une connaissance approfondie de la production et du contrôle des gaz médicaux.
- 2.2. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication des gaz médicaux comprennent les exigences des BPF applicables à ces gaz et sont conscients des aspects critiques importants et des risques potentiels que présentent ces gaz pour les destinataires.

### **3. Locaux et matériel**

#### **3.1. Locaux**

- 3.1.1. Le remplissage des gaz médicaux et celui des gaz non médicaux s'effectue dans des zones distinctes et aucun échange de récipients n'a lieu entre ces zones. À titre exceptionnel, il peut être admis d'avoir recours à un remplissage par campagne dans une même zone, à condition que des précautions particulières soient prises et qu'il ait été procédé à la validation nécessaire.
- 3.1.2. Les locaux sont suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, de contrôle et de stockage se déroulent sans risque de confusion. Ils sont propres et ordonnés de façon à favoriser un travail méthodique et un stockage adéquat.
- 3.1.3. Les zones de remplissage sont suffisamment grandes et bien agencées pour pouvoir :
  - a. disposer de zones distinctes et délimitées en fonction des différents gaz ;
  - b. séparer et identifier de façon claire les bouteilles vides et les bouteilles aux différents stades de production (ex. "en attente de remplissage", "rempli", "en quarantaine", "libéré", "refusé").La méthode employée pour réaliser ces différents niveaux de séparation dépend de la nature, de l'importance et de la complexité de l'ensemble de l'opération, mais des

zones délimitées au sol, des cloisons, des barrières, des panneaux ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

### **3.2. Matériel**

3.2.1. Tout le matériel de fabrication et de contrôle est qualifié et étalonné régulièrement, de manière appropriée.

3.2.2. Il est indispensable de s'assurer que chaque gaz est introduit dans le récipient adéquat. Excepté pour des procédés de remplissage automatisés qui ont été validés, les canalisations transportant des gaz différents ne sont pas reliées entre elles. Les rampes de remplissage sont équipées de raccords qui s'adaptent uniquement aux robinets des récipients contenant le gaz ou le mélange de gaz donné, de sorte que seuls des récipients appropriés puissent être raccordés à la rampe de remplissage (les raccords des rampes de remplissage et des robinets des récipients peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales).

3.2.3. Les opérations de réparation et d'entretien n'affectent pas la qualité des gaz médicaux.

3.2.4. Le remplissage de gaz non médicaux est à éviter dans des zones et avec du matériel destinés à la production de gaz médicaux. Des exceptions peuvent être envisageables à condition que la qualité du gaz utilisé à des fins non médicales soit au moins égale à celle du gaz médical et que les principes des BPF soient respectés. Une méthode validée permet de prévenir tout reflux dans la canalisation alimentant la zone de remplissage des gaz non médicaux, afin d'empêcher toute contamination des gaz médicaux.

3.2.5. Les réservoirs de stockage et les citernes mobiles sont dédiés à un gaz et à une qualité bien définie de ce gaz. Toutefois, un gaz médical liquéfié peut être stocké ou transporté dans les mêmes réservoirs que le gaz de même nature destiné à d'autres applications, à condition que la qualité de ce dernier soit au moins égale à celle du gaz médical.

### **4. Documentation**

4.1. Les données incluses dans les dossiers de chaque lot de bouteilles remplies garantissent la traçabilité de chaque bouteille eu égard aux principaux aspects des opérations de remplissage concernées. Il convient d'enregistrer les données suivantes :

- nom du produit ;
- date et heure des opérations de remplissage ;
- référence au poste de remplissage utilisé ;
- matériel utilisé ;
- nom et référence de la spécification du gaz ou de chaque gaz d'un mélange ;
- opérations effectuées préalablement au remplissage (cf. point 30) ;
- quantité et capacité des bouteilles avant et après remplissage ;
- nom de la personne exécutant l'opération de remplissage ;
- initiales des opérateurs de chaque étape importante (vide de ligne, réception des bouteilles, vidage des bouteilles etc.) ;

- paramètres clés nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standard ;
- résultats des essais de contrôle de la qualité et, lorsque le matériel de contrôle est étalonné avant chaque utilisation, spécification du gaz de référence et résultats des contrôles d'étalonnage ;
- résultats des contrôles appropriés afin de s'assurer que les récipients ont été remplis ;
- exemplaire de l'étiquette portant le numéro du lot ;
- renseignements concernant tout problème ou événement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- en signe d'accord, date et signature de la personne responsable de la surveillance de l'opération de remplissage.

## **5. Production**

5.1. Toutes les étapes critiques des différents procédés de fabrication font l'objet d'une validation.

### **5.2. Production en vrac**

5.2.1. Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments vétérinaires peuvent être préparés par synthèse chimique, ou obtenus à partir de ressources naturelles après avoir été, le cas échéant purifiés (par ex. dans une centrale de distillation fractionnée de l'air). Ces gaz peuvent être considérés comme des principes actifs pharmaceutiques ou comme des produits pharmaceutiques en vrac, selon la décision de l'autorité nationale compétente.

5.2.2. Les documents relatifs à la pureté, à la présence d'autres composants et d'éventuelles impuretés dans le gaz source et aux étapes de purification sont disponibles, chaque fois que cela s'avère nécessaire. Des logigrammes des différents procédés sont également disponibles.

5.2.3. Toutes les étapes de séparation et de purification sont conçues de façon à fonctionner de manière optimale. Par exemple, il importe d'éliminer les impuretés susceptibles d'interférer sur l'étape de purification suivante.

5.2.4. Les étapes de séparation et de purification sont validées en termes d'efficacité et contrôlées en s'appuyant sur les résultats de la validation. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les contrôles en cours de fabrication comportent une analyse en continu afin d'assurer la surveillance du processus. La maintenance et le remplacement du petit matériel d'usage courant, tels les filtres de purification, se fonde sur les résultats du contrôle et de la validation.

5.2.5. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les limites de température du procédé sont documentées et les contrôles en cours de fabrication incluent la mesure des températures.

5.2.6. Les systèmes informatiques utilisés dans les procédés de contrôle ou de surveillance sont validés.

- 5.2.7. Pour les processus continus, la définition du lot est documentée et rapportée à l'analyse du gaz en vrac.
- 5.2.8. Le niveau de qualité et d'impuretés du gaz est contrôlé en continu au cours de sa production.
- 5.2.9. La qualité microbiologique de l'air utilisé pour le refroidissement au cours de la compression de l'air est contrôlée si celui-ci entre en contact avec le gaz.
- 5.2.10. Toutes les opérations de transfert de gaz liquéfiés depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, s'effectuent conformément à des procédures écrites, rédigées afin d'éviter toute contamination. La ligne de transfert est équipée d'un clapet anti-retour ou de tout autre dispositif approprié. Une attention particulière est accordée à la purge des flexibles et à la connexion des raccords.
- 5.2.11. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées aux réservoirs de stockage de vrac contenant un reliquat du même gaz provenant de livraisons précédentes. Les résultats d'analyse d'un échantillon démontrent que la qualité du gaz livré est acceptable. Le prélèvement peut être fait :
- sur le gaz livré avant l'ajout de la livraison ; ou
  - sur le réservoir de stockage du vrac après l'ajout et le mélange.
- 5.2.12. Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments vétérinaires sont définis en tant que lots, contrôlés conformément aux monographies de la pharmacopée et libérés en vue du remplissage.

### **5.3. Remplissage et étiquetage**

- 5.3.1. Le lot est défini pour le remplissage des gaz médicaux.
- 5.3.2. Les récipients destinés aux gaz médicaux sont conformes aux spécifications techniques appropriées. Les sorties de robinet sont munies après remplissage d'un système de garantie d'invulnérabilité. Il est préférable que les bouteilles soient munies de robinets à pression résiduelle (positive) en vue d'assurer une protection adéquate contre toute contamination.
- 5.3.3. Les rampes de remplissage des gaz médicaux et les bouteilles sont dédiées à un gaz simple ou à un mélange de gaz donné (voir aussi point 7). Un système est mis en place en vue d'assurer la traçabilité des bouteilles et des robinets.
- 5.3.4. Le nettoyage et la purge du matériel de remplissage et des canalisations se déroulent selon des procédures écrites. Cela est particulièrement important après des opérations de maintenance ou après rupture de l'intégrité du système. La vérification de l'absence de contaminants est effectuée préalablement à la mise en service de la ligne. Des enregistrements sont conservés.
- 5.3.5. L'aspect intérieur des bouteilles est examiné visuellement :
- lorsqu'il s'agit de nouvelles bouteilles ;
  - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent.

Après fixation du robinet, celui-ci est maintenu en position fermée en vue de prévenir toute contamination de la bouteille.

5.3.6. Les vérifications à effectuer avant le remplissage consistent notamment à :

- contrôler la pression résiduelle ( $> 3$  à  $5$  bar) en vue de s'assurer que la bouteille n'est pas vide ;
- mettre de côté les bouteilles sans pression résiduelle en vue de les soumettre à des opérations supplémentaires afin de s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Dans ce cas, il peut être procédé à un nettoyage selon des méthodes validées ou à un examen visuel, selon ce qui est justifié ;
- s'assurer que toutes les étiquettes de lot et autres étiquettes endommagées ont été enlevées ;
- examiner l'aspect extérieur de chaque robinet et bouteille afin de repérer les bosselures, les brûlures dues à l'arc de soudage, les débris et autres dommages, ainsi que la présence de graisse ou d'huile ; les bouteilles sont nettoyées, contrôlées et entretenues de manière appropriée ;
- vérifier que le raccord du robinet de chaque bouteille ou récipient cryogénique est du type approprié pour le gaz médicinal concerné ;
- vérifier que chaque bouteille répond toujours aux exigences de la réglementation nationale ou internationale en contrôlant la date de la dernière épreuve hydraulique, ou test équivalent ;
- vérifier que chaque récipient est de la couleur appropriée selon la norme en vigueur.

5.3.7. Les bouteilles retournées au fabricant en vue d'un nouveau remplissage sont soigneusement préparées afin de minimiser les risques de contamination. Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal est de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar (et valeurs équivalentes pour d'autres pressions de remplissage).

Les bouteilles sont préparées de la manière suivante :

- le gaz résiduel de chaque bouteille est éliminé en procédant à une mise sous vide (à une pression absolue résiduelle inférieure à 150 millibar) ou
- chaque récipient est vidangé, puis purgé selon des méthodes validées (pressurisation partielle minimale de 7 bar, puis vidange).

Pour les bouteilles munies de robinets à pression résiduelle (positive), il suffit de procéder à une mise sous vide à 150 millibars lorsque la pression est positive. L'alternative consiste à effectuer une analyse complète du gaz résiduel de chaque récipient individuel.

5.3.8. Il importe de procéder aux vérifications appropriées pour garantir que les récipients ont été remplis. On peut avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude si on la touche légèrement au cours du remplissage.

5.3.9. Chaque bouteille est étiquetée et peinte de la couleur appropriée. Le numéro de lot et/ou la date de remplissage et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette séparée.

## 6. Contrôle de la qualité

- 6.1. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique est de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable et fait l'objet d'une surveillance microbiologique régulière.
- 6.2. Tout gaz médicinal est contrôlé et libéré conformément à ses spécifications. En outre, sa conformité à l'intégralité des exigences pertinentes de la pharmacopée est vérifiée à une fréquence suffisante pour s'assurer de son respect dans le temps.
- 6.3. Le gaz en vrac est libéré en vue du remplissage. (voir point 24)
- 6.4. Lorsqu'un gaz médicinal simple est conditionné sur une rampe de remplissage comportant plusieurs bouteilles, il faut contrôler l'identité, le dosage et, si nécessaire, la teneur en eau du contenu d'au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage, à chaque changement de bouteilles sur la rampe.
- 6.5. Lorsqu'un gaz médicinal simple est conditionné dans des bouteilles une par une par des opérations de remplissage individuelles, l'identité et le dosage du produit sont contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu. Par cycle de remplissage continu, on entend par exemple la production réalisée par une même équipe, utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac.
- 6.6. Dans le cas d'un gaz médicinal obtenu par mélange dans une bouteille d'au moins deux gaz provenant de la même rampe de remplissage, l'identité, le dosage et si nécessaire la teneur en eau de chaque gaz principe actif (« component gas »), ainsi que l'identité du gaz excipient (« balance gas »), sont contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage. Lorsque les bouteilles sont remplies une par une, il faut contrôler l'identité et le dosage des gaz principes actifs sur chaque bouteille et l'identité du gaz excipient sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu.
- 6.7. Lorsque les gaz sont mélangés dans la canalisation avant le remplissage (par exemple un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène), il est nécessaire d'analyser en continu le mélange au cours du remplissage.
- 6.8. Lorsque qu'une bouteille est remplie avec plusieurs gaz, le procédé de remplissage garantit que les gaz sont correctement mélangés, dans chaque bouteille, de façon homogène.
- 6.9. Afin de repérer les fuites, chaque bouteille remplie est contrôlée par une méthode appropriée préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité. Lorsqu'un prélèvement et des contrôles sont effectués, le test de fuite est réalisé après les contrôles.
- 6.10. Pour les récipients cryogéniques livrés au domicile des utilisateurs, l'identité et le dosage du contenu de chaque récipient sont contrôlés.
- 6.11. Il n'est pas nécessaire que les récipients cryogéniques conservés par les clients et remplis sur place à l'aide de citernes mobiles dédiées soient analysés après le remplissage si l'entreprise qui a effectué ce remplissage fournit le certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile. Les récipients cryogéniques conservés par les clients sont

régulièrement contrôlés en vue de confirmer la conformité de leur contenu aux exigences de la pharmacopée.

6.12. Sauf indication contraire, l'échantillothèque n'est pas requise.

## **7. Stockage et libération**

7.1. Après remplissage, toutes les bouteilles sont mises en quarantaine jusqu'à ce que la personne qualifiée procède à leur libération.

7.2. Les bouteilles de gaz sont stockées sous abri et ne sont pas soumises à des températures extrêmes. Les zones de stockage sont propres, sèches, bien ventilées et dépourvues de matières inflammables, afin que les bouteilles restent propres jusqu'à leur utilisation.

7.3. L'agencement des zones de stockage permet la séparation des différents gaz et des bouteilles pleines et vides, ainsi que la rotation des stocks selon la méthode « premier entré – premier sorti ».

7.4. Les bouteilles de gaz sont protégées des intempéries au cours du transport. Des conditions de stockage et de transport particulières sont mises en œuvre pour les mélanges de gaz pour lesquels un démélange survient en cas de gel.

## **GLOSSAIRE**

Les termes relatifs à la fabrication des gaz médicaux qui ne figurent pas dans le glossaire du guide général des bonnes pratiques de fabrication, mais qui sont utilisés dans la présente ligne directrice sont définis ci-dessous.

### **Bouteille**

Récipient transportable et sous pression dont la capacité en eau n'excède pas 150 litres. Ce terme bouteille peut également recouvrir la notion de cadre de bouteille, le cas échéant.

### **Cadre de bouteilles**

Ensemble de bouteilles maintenues dans une armature et reliées par une tubulure multivoies, transportées et utilisées en tant qu'unité.

### **Centrale de distillation fractionnée de l'air**

Installation qui, à partir de l'air atmosphérique et par des procédés de purification, nettoyage, compression, refroidissement, liquéfaction et distillation, sépare l'air en oxygène, azote et argon.

### **Citerne mobile**

Récipient fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

### **Clapet anti-retour**

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

### **Epreuve hydraulique**

Contrôle effectué à des fins de sécurité conformément aux règles nationales ou internationales en vue de s'assurer que les bouteilles ou les réservoirs peuvent résister à de fortes pressions.

### **Gaz**

Substance ou mélange de substances entièrement gazeux à 1,013 bar (101,325 kPa) et à +15°C ou ayant une pression de vapeur excédant 3 bar (300 kPa) à + 50°C. (cf. norme ISO 10286).

### **Gaz comprimé**

Gaz entièrement sous forme gazeuse à -50°C lorsqu'il est conditionné sous pression. (cf. norme ISO 10286).

### **Gaz cryogénique**

Gaz se liquéfiant à 1,013 bars à une température inférieure à -150°C.

### **Gaz en vrac**

Tout gaz destiné à être utilisé en tant que médicament, ayant passé tous les stades de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

### **Gaz liquéfié**

Gaz partiellement liquide (une phase gazeuse surmontant une phase liquide) à -50°C lorsqu'il est conditionné sous pression.

### **Gaz médicinal vétérinaire**

Tout gaz ou mélange de gaz destiné à être administré à des animaux à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou prophylactiques, exerçant son action par des moyens pharmacologiques et classé en tant que médicament vétérinaire.

### **Impureté résiduelle théorique maximale**

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le pré traitement des bouteilles avant remplissage. Le calcul de l'impureté théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et s'effectue en assimilant les gaz à des gaz parfaits.

### **Mise sous vide**

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



**Purge**

Opération visant à vider et nettoyer une bouteille par vidange et mise sous vide ou par vidange, pressurisation partielle avec le gaz concerné, puis vidange.

**Rampe de conditionnement ou de remplissage**

Équipement ou appareillage permettant de vider et de remplir simultanément une ou plusieurs bouteilles à gaz à partir de la même source.

**Récipient**

Récipient cryogénique, réservoir, citerne mobile, bouteille, cadre de bouteilles ou tout autre emballage se trouvant en contact direct avec le gaz médicinal.

**Récipient cryogénique**

Récipient isolé thermiquement, statique ou mobile, destiné à recevoir des gaz liquéfiés maintenus à une température extrêmement faible. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse ou liquide.

## **LIGNE DIRECTRICE VETERINAIRE VII – FABRICATION DES MEDICAMENTS A 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*

1. Les plantes à l'état brut sont stockées dans des zones séparées. La zone de stockage est bien ventilée et dispose d'un équipement de protection contre la pénétration d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces sont prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de micro-organismes introduits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les contaminations croisées. Les récipients sont disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement.
2. Il convient d'accorder une attention particulière à la propreté et au bon entretien des zones de stockage lorsqu'une grande quantité de poussière est produite.
3. Le stockage des plantes, extraits, teintures et autres produits peut réclamer des conditions particulières d'humidité, de température, et de protection contre la lumière. Ces conditions sont assurées et vérifiées.

#### *Zones de production*

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

### DOCUMENTATION

#### *Spécifications pour les matières premières*

5. Outre les données décrites dans les règles générales (chapitre 4, point 4.11), les spécifications des plantes utilisées comme matières premières comportent :
  - le nom botanique (avec, le cas échéant, le nom de l'auteur de la classification, ex. Linné) ;
  - les données sur la source de la plante (pays ou région) 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 est achetée 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. Il convient de disposer d'un échantillon modèle authentique de référence en vue des essais d'identification ;
- la méthode de dosage, le cas échéant des constituants qui ont une activité thérapeutique connue ou des marqueurs ;
- les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par les pesticides et les limites admises ;
- les essais visant à déterminer les contaminations 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 est documenté. Les spécifications comportant des données sur le traitement, les essais et les limites de résidus sont disponibles.

#### *Instructions relatives au traitement*

6. Les instructions relatives au traitement décrivent d'une part, les différentes opérations que subit la plante à l'état brut, comme par exemple le séchage, le concassage et le criblage, et indiquent 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 contiennent également 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 comportent des indications relatives au véhicule ou au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées (voir aussi la note explicative « Qualité des médicaments à base de plantes », adoptée par le comité des médicaments vétérinaires de l'Agence européenne du médicament, EMEA/CVMP/844/00).

#### ECHANTILLONNAGE

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

## CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

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

9. L'identité et la qualité des médicaments à base de plantes et des produits finis sont contrôlées en conformité avec la note explicative « Qualité des médicaments à base de plantes » adoptée par le comité des médicaments vétérinaires de l'Agence européenne du médicament, EMEA/CVMP/844/00.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE VIII - ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT**

### PRINCIPE

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

### PERSONNEL

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage reçoit une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation porte sur :
  - les plans d'échantillonnage ;
  - les procédures écrites d'échantillonnage ;
  - les techniques et le matériel de prélèvement ;
  - les risques de contamination croisée ;
  - les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles ;
  - l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes ;
  - l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

### MATIÈRES PREMIÈRES

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels représentatifs 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.
3. Cette validation du plan d'échantillonnage tient notamment compte des éléments suivants :
  - la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'industrie pharmaceutique ;
  - le système d'Assurance de la Qualité du fabricant des matières premières ;
  - les conditions de production et de contrôle des matières premières ;
  - la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

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

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

procède régulièrement à des audits du système d'Assurance de la Qualité du fabricant.

Il est 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.

4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif.

Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif est défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen est également défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

#### ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement tient notamment compte des éléments suivants :

- la quantité reçue ;
- la qualité exigée ;
- la nature du matériel (par exemple : articles de conditionnement primaires ou imprimés) ;
- les méthodes de production ;
- la connaissance du système d'Assurance de la Qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits.

Le nombre d'échantillons prélevés est défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE IX– FABRICATION DES LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES**

### PRINCIPE

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières sont prises pour éviter tout type de contamination.

### LOCAUX ET MATÉRIEL

1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production sont conçus pour éviter la contamination des produits ou des récipients propres non fermés exposés à l'air. Dans ce cas, ils sont ventilés efficacement avec de l'air filtré.
2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes sont conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel est conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus peuvent s'accumuler et contribuer à la prolifération microbienne.
3. L'utilisation de matériel en verre est évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau de choix pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

### PRODUCTION

4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production est précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.
5. La qualité des matières premières livrées en vrac dans des citernes est contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.
6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.
7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne pénètrent pas dans les zones où les produits ou les récipients propres sont exposés à l'air.
8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions, etc. au cours de la répartition. Les procédés de mélange et de répartition sont validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de répartition, après chaque interruption et à la fin du processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité.

9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage sont spécifiées et respectées.



## **LIGNE DIRECTRICE XI – SYSTEMES INFORMATISES**

### PRINCIPE

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

### PERSONNEL

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

### VALIDATION

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

### SYSTÈME

3. Le matériel est installé dans un cadre approprié de sorte que des facteurs extérieurs ne puissent causer des interférences.
4. Une description écrite et détaillée du système est établie (éventuellement avec des diagrammes) et mise à jour régulièrement. Les principes, les objectifs, les mesures de sécurité et la portée du système, ainsi que les principales caractéristiques du fonctionnement de l'ordinateur et de son interaction avec d'autres systèmes et procédures seront décrits.
5. Le logiciel est un composant primordial de tout système informatisé. L'utilisateur du logiciel prend toutes les mesures qui peuvent être raisonnablement requises pour s'assurer que le logiciel a été produit conformément à un système d'assurance de la qualité.
6. Le cas échéant, le système comprend des contrôles automatiques de la saisie et du traitement exact des données.

7. Avant la mise en service, tout système informatisé est minutieusement contrôlé et évalué par rapport aux objectifs fixés. S'il remplace un système manuel, les deux systèmes fonctionnent en parallèle pendant un certain temps dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.
8. Les données ne sont introduites ou modifiées que par des personnes autorisées. Afin d'éviter l'introduction non autorisée de données, les moyens les plus appropriés comprennent l'usage d'une clé, d'une carte d'accès ou d'un code personnel ou encore la limite d'accès aux terminaux.  
Il faut prévoir une procédure pour l'octroi, le retrait et le changement de l'autorisation d'introduire et de modifier les données, y compris pour les modifications des mots de passe personnels. Il convient d'envisager des systèmes permettant l'enregistrement des tentatives d'accès de personnes non autorisées.
9. Lorsque les données critiques sont saisies par un opérateur (par exemple, le poids et le numéro du lot d'un ingrédient au cours d'une préparation), il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier l'exactitude de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.
10. Le système enregistre l'identité des opérateurs qui introduisent ou confirment des données critiques. L'autorisation de modifier les données introduites est réservée à des personnes désignées nommément. Toute modification de données critiques est autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. Il convient d'envisager un système capable de produire un enregistrement complet de toutes les entrées et modifications (piste d'audits).
11. Toute modification d'un système ou programme informatisé est réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en oeuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie du système concernée et est enregistrée. Toute modification significative est validée.
12. En vue d'un audit sur la qualité, il est possible d'obtenir des sorties en clair de données stockées électroniquement.
13. Les données sont protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires et ce conformément au point 4.9 des règles générales. Les données stockées sont contrôlées en vue de garantir leur accessibilité, leur stabilité et leur précision. Si des modifications de l'équipement informatique ou de ses programmes sont proposées, les contrôles susmentionnés sont effectués à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information.
14. Les données sont protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalles réguliers. Les données sauvegardées sont stockées aussi longtemps que cela est nécessaire dans des emplacements séparés et sûrs.
15. Il convient de prévoir des mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes qui sont mis en oeuvre en cas de panne. Le temps nécessaire à la mise en place des mesures de remplacement est en rapport avec le degré d'urgence. A titre d'exemple, les données nécessaires aux rappels sont disponibles rapidement.

16. Les procédures à suivre en cas de défaillances ou d'arrêts sont définies et validées. Toutes les défaillances et les mesures prises pour y remédier sont enregistrées.
17. Une procédure est établie pour l'enregistrement et l'analyse des erreurs et pour leur correction.
18. Lorsqu'il est fait appel à une entreprise pour une prestation de service dans le domaine de l'informatique, il faut prévoir un accord formel précisant clairement les responsabilités de ce contractant (cf. chapitre 7 des dispositions générales).
19. Lorsque la libération des lots en vue de la vente ou de la distribution est effectuée au moyen d'un système informatisé, ce système devra être programmé de sorte que seul le responsable pharmaceutique ou une personne qualifiée ayant sa délégation puisse libérer ces lots et que l'identité de celle-ci soit clairement relevée et enregistrée.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XII – UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES**

Note : Le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation se réfère à la note explicative adoptée par le comité des médicaments vétérinaires sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments (3AQ4a volume IIIA).

### INTRODUCTION

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

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

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

1°) *Traitement par lot* : le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active.

2°) *Traitement en continu* : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

**Irradiation par faisceau électronique** : un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui irradie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

### RESPONSABILITÉS

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant « pharmaceutique » ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation.

En règle générale, lorsque ces établissements sont situés sur le territoire national, ils sont l'un comme l'autre titulaires de l'autorisation administrative prévue à l'article L.5142-1 du Code de la Santé Publique. Si l'exploitant ne bénéficie pas de cette autorisation, il admet qu'il est soumis aux inspections de l'autorité administrative compétente.

Lorsque ces établissements sont situés dans un autre Etat membre de l'Union Européenne, ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen, ils sont l'un comme l'autre titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.

2. Le fabricant « pharmaceutique » est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance garantit que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le

conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose fixée par le fabricant pharmaceutique.

3. La dose requise et notamment la justification des limites est mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

#### DOSIMÉTRIE

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.
5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine est conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage est indiquée, justifiée et respectée.
6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue est établie pour chaque appareil.
7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure, et le taux d'irradiation.
8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur sont soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

#### VALIDATION DU PROCÉDÉ

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détail dans la note explicative sur « l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments » (3AQ4a volume IIIA).
10. La validation comporte la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.
11. La description d'un procédé d'irradiation inclut au moins les éléments suivants :
  - a) la description de l'emballage du produit ;
  - b) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas

d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition est précisée et validée ;

- c) la disposition des conteneurs pour l'irradiation autour de la source (traitement par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
- d) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit et la dosimétrie de routine associée ;
- e) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour le suivi de cette dose absorbée ;
- f) les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions, etc.

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat inclut tous les points de la description du procédé d'irradiation.

#### ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION

##### *Généralités*

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

13. L'essai de mise en service porte sur les éléments suivants :

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

##### *Irradiateurs gamma*

##### **Conception**

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

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

15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.
16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

### ***Répartition de la dose***

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène sont introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres sont placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres sont placés dans un plus grand nombre de conteneurs.
18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1 m x 1 m x 0,5 m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.
19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour les paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de chargement donnés.
20. Pour une répartition optimale de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.
21. La dose observée minimale, mesurée par les dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise, est établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.
22. Les paramètres de l'irradiateur restent constants et sont contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués sont conservés.

## *Irradiateurs par faisceau électronique*

### **Conception**

23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :
- a) les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;
  - b) la vitesse du convoyeur ;
  - c) la composition et la densité du produit ;
  - d) la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit ;
  - e) la distance qui sépare la fenêtre de sortie, du récipient.
24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

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

25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres sont placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe également de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette ligne directrice particulière.
26. Les paramètres de l'irradiateur restent constants, sont contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués sont conservés.

### *Nouvel essai de mise en service*

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

### LOCAUX

28. Les locaux sont conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une confusion. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs clos pour irradiation, les conteneurs de produits pharmaceutiques ne sont pas nécessairement isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds.



Toute éventuelle contamination des produits par des radionucléides émanant de la source est exclue.

#### TRAITEMENT

29. Les récipients d'irradiation sont conditionnés conformément au(x) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.
30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients est contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur est établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.
31. Des détecteurs de rayonnements servent à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne constituent pas le seul moyen de différenciation utilisé ni ne servent à indiquer le bon déroulement des opérations.
32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traitées dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.
33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord du fabricant est nécessaire et l'opération se déroule dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation sont notifiées au fabricant si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.
34. Les produits non irradiés sont à tout moment isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (point 31) et la conception correcte des locaux (point 28) contribuent notamment à cet objectif.

#### *Irradiateurs gamma*

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres sont placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.
36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres au moins sont exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.
37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage est placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur est continuellement contrôlée et enregistrée.
38. Dans les modes de traitement par lots, les déplacements de la source et les temps d'exposition sont contrôlés et enregistrés pour chaque lot.
39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou la vitesse du convoyeur peut s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse est enregistrée et respectée.

### *Irradiateurs par faisceau électronique*

40. Un dosimètre est placé sur chaque conteneur.
41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, les dites variables sont contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

#### DOCUMENTATION

42. Les quantités de produits reçus, irradiés et expédiés concordent entre elles et correspondent aux documents qui les accompagnent. Toute erreur est rapportée et comprise.
43. L'exploitant de l'installation d'irradiation certifiée par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.
44. Les dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation sont vérifiés et signés par un responsable désigné, puis conservés. L'exploitant de l'installation et le fabricant pharmaceutique conviennent de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.
45. La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation est conservée pendant un an au-delà de la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

#### CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE

46. Le contrôle microbiologique est assuré sous la responsabilité du fabricant «pharmaceutique». Il peut inclure un contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué et un contrôle du produit, préalable à l'irradiation, comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV - QUALIFICATION ET VALIDATION**

### PRINCIPE

1. La présente ligne directrice particulière décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments vétérinaires. En vertu des présentes bonnes pratiques de fabrication, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, sont validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques est utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

### PLANIFICATION DE LA VALIDATION

2. Toutes les activités de validation sont planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation sont clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
3. Le PDV est un document bref, clair et concis.
4. Le PDV comporte au minimum les données suivantes ;
  - (a) politique de validation ;
  - (b) structure organisationnelle des activités de validation ;
  - (c) relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
  - (d) format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
  - (e) planification et programmation ;
  - (f) maîtrise des changements ;
  - (g) référence aux documents existants.
5. Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.

### DOCUMENTATION

6. Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation. Le protocole est revu et approuvé. Il définit les étapes critiques et les critères d'acceptation.
7. Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation est élaboré. Celui-ci résume les résultats obtenus, formule des commentaires sur toute déviation observée et tire les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole est dûment justifiée et documentée.

8. Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il est procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation.

## QUALIFICATION

### *Qualification de la conception*

9. Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements est la qualification de la conception (QC).
10. La conformité de la conception aux bonnes pratiques de fabrication est démontrée et documentée.

### *Qualification de l'installation*

11. La qualification de l'installation (QI) est réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
12. La QI comporte au minimum les éléments suivants :
  - (a) installation des équipements, canalisation, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard de la réalisation et des spécifications en vigueur ;
  - (b) collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
  - (c) exigences en matière d'étalonnage ;
  - (d) vérification des matériels de construction.

### *Qualification opérationnelle*

13. La qualification opérationnelle (QO) succède à la qualification de l'installation.
14. La QO comporte au minimum les éléments suivants :
  - (a) essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
  - (b) essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du "pire cas" (worst case).
15. Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle permet d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle permet une "libération" officielle des installations, systèmes et équipements.

### *Qualification des performances*

16. La qualification des performances (QP) suit le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.

17. La QP comporte au minimum les éléments suivants :

- (a) essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- (b) essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

18. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO dans certains cas.

### *Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)*

19. Les éléments de preuve permettent de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs sont documentés.

## VALIDATION DES PROCÉDÉS

### *Généralités*

20. Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.

21. La validation des procédés s'effectue normalement préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps sont également validés (validation rétrospective).

22. Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés ont été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques validées. Le personnel participant aux activités de validation a reçu une formation appropriée.

23. Les installations, systèmes, équipements et procédés sont régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

### *Validation prospective*

24. La validation prospective comporte au minimum les éléments suivants :

- (a) brève description du procédé ;

- (b) résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
- (c) liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage ;
- (d) spécifications du produit fini en vue de la libération ;
- (e) liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
- (f) contrôle en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
- (g) essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
- (h) plan d'échantillonnage ;
- (i) méthode d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- (j) fonctions et responsabilités ;
- (k) proposition de calendrier.

25. En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final peut être fabriquée dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'opérations de fabrication effectuées et les phénomènes observés permettent à eux-seuls d'établir le degré normal de variation et des tendances et fournir suffisamment de données aux fins de l'évaluation. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.

26. Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé sont de taille identique aux futurs lots industriels.

27. Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production sont parfaitement conformes aux bonnes pratiques de fabrication, ainsi que (si applicable) à l'autorisation de mise sur le marché.

#### *Validation simultanée (ou concomitante)*

28. A titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine.

29. La décision de procéder à une validation simultanée est justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.

30. Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.

#### *Validation rétrospective*

31. La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.

32. La validation de tels procédés se fonde sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.

33. La source des données destinées à cette validation comporte au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capabilité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.
34. Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective sont représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et sont en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.
35. En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient également d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.

#### VALIDATION DU NETTOYAGE

36. Les opérations de nettoyage sont validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne sont logiquement fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites peuvent être atteintes et vérifiées.
37. Des méthodes analytiques validées permettant la détection des résidus ou contaminants sont utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique est suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi.
38. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits sont validées. Il peut être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation sont validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage sont déterminés.
39. S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du "pire cas" qui tient compte des points critiques.
40. Généralement, trois résultats favorables consécutifs lors de la mise en œuvre de la procédure de nettoyage sont nécessaires pour prouver la validité de la méthode.
41. La méthode consistant à répéter les essais jusqu'à obtention de la propreté adéquate ("test until clean") n'est pas considérée comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.

42. A titre exceptionnel, des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent être utilisés comme substituts aux substances en tant que telles lorsqu'il s'agit de substances toxiques ou dangereuses.

#### MAÎTRISE DES CHANGEMENTS

43. Des procédures écrites sont établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, du site de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements garantissent la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé sont étudiés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci sont déterminées.

#### REVALIDATION

45. Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, sont régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsque aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.

#### GLOSSAIRE

Les termes relatifs à la qualification et à la validation qui ne figurent pas dans le glossaire du guide général des bonnes pratiques de fabrication, mais sont utilisés dans la présente ligne directrice, sont définis ci-dessous.

##### **Analyse des risques**

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

##### **Maîtrise des changements**

Système formel par lequel des responsables représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.



### **Pire cas ("worst case")**

Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.

### **Produit de simulation**

Produit se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, 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 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.

### **Revalidation**

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

### **Système**

Groupes d'équipements concourant à un usage commun.

### **Validation du nettoyage**

Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments, en particulier pour la maîtrise des contaminations croisées.

### **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 vétérinaire conforme à ses spécifications qualitatives et quantitatives prédéfinies.

### **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 déjà 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.

## **LIGNE DIRECTRICE XVI - CERTIFICATION PAR LES RESPONSABLES PHARMACEUTIQUES ET LIBÉRATION DES LOTS**

### **1. Champ d'application**

- 1.1. La présente ligne directrice particulière énonce des principes concernant la certification par une personne qualifiée et la libération des lots au sein de la Communauté européenne (CE) ou de l'Espace économique européen (EEE) de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché ou destinés à l'exportation. Les exigences réglementaires applicables sont couvertes par les articles R.5142-45 à R.5142-48 du code de la santé publique. On entend par personne qualifiée les pharmaciens ou vétérinaires responsables et les pharmaciens ou vétérinaires délégués désignés dans l'article L.5142-1 du code de la santé publique, dénommés dans ce guide personnes qualifiées.
- 1.2. Cette ligne directrice particulière vise en particulier les cas dans lesquels différents stades de la production ou de l'analyse du lot ont été réalisés dans différents lieux ou par différents fabricants, et dans lesquels un lot du produit intermédiaire ou du produit vrac est divisé en plusieurs lots des produits finis. Elle couvre également la libération des lots importés dans la CE/EEE, qu'il y ait ou non un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers. Ces dispositions peuvent également s'appliquer aux médicaments soumis à essais cliniques, sous réserve de dispositions légales particulières ou de principes plus spécifiques.
- 1.3. Il va de soi que la présente ligne directrice particulière ne décrit pas de manière exhaustive toutes les possibilités d'organisation. Elle ne couvre pas non plus la question de la libération des lots de produits immunologiques vétérinaires par une autorité de contrôle officielle, conformément à l'article 82 de la directive 2001/82 modifiée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- 1.4. Le schéma de libération des lots d'un produit est défini par son autorisation de mise sur le marché. Rien, dans cette ligne directrice particulière, ne saurait aller à l'encontre de l'autorisation de mise sur le marché du produit.

### **2. Principe**

- 2.1. Comme mentionné au point 1.4.8 du présent guide, chaque lot de produit fini est certifié par une personne qualifiée au sein de la CE/EEE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE ou encore pour l'exportation.
- 2.2. L'objectif de la certification des lots avant leur libération est le suivant :
  - s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle de la qualité du lot aux exigences de l'AMM, aux principes et lignes directrices des présentes bonnes pratiques de fabrication ou des bonnes pratiques de fabrication d'un pays-tiers reconnu équivalentes aux termes d'un accord

de reconnaissance mutuelle et de toute autre exigence légale en vigueur avant sa mise sur le marché et

- dans l'éventualité d'un produit défectueux nécessitant une investigation ou un rappel de lot, s'assurer sur la personne qualifiée qui a certifié le lot et les enregistrements pertinents sont facilement identifiables.

### **3. Introduction**

- 3.1. La fabrication, y compris les tests de contrôle de la qualité d'un lot de médicament vétérinaire, est effectuée en plusieurs étapes, qui peuvent être réalisées par différents fabricants et dans différents sites. Chaque étape est conduite dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, des bonnes pratiques de fabrication et de la réglementation en vigueur. Chaque étape est prise en compte par la personne qualifiée chargé de certifier le lot de produit fini avant sa mise sur le marché.
- 3.2. Toutefois, dans un contexte industriel, une personne qualifiée ne peut généralement pas à elle seule s'impliquer étroitement dans chaque étape de la fabrication. De ce fait, la personne qualifiée chargée de certifier un lot de produit fini peut être amenée à se fier en partie aux avis et décisions d'autres personnes. Au préalable, la personne qualifiée s'assure de la fiabilité des informations fournies par ces personnes, soit par elle-même, soit par la confirmation d'autres personnes qualifiées dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.
- 3.3. Le fait que certaines étapes de la fabrication interviennent dans un pays tiers ne supprime pas l'obligation de produire et de contrôler le produit conformément à son AMM, d'avoir un fabricant autorisé conformément à la législation du pays concerné et de respecter des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celle de la Communauté.
- 3.4. Certains termes utilisés dans la présente annexe revêtent une signification particulière, dont la définition figure dans le glossaire.

### **4. Généralités**

- 4.1. Lorsque différents sites sont impliqués dans la fabrication, l'importation, les contrôles ou le stockage d'un lot de produit fini et quel qu'en soit le nombre, il incombe totalement à la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini avant sa libération de veiller à ce que le lot de produit concerné soit correctement fabriqué.
- 4.2. Il peut arriver que différents lots d'un produit soient fabriqués ou importés et libérés dans différents sites de la CE/EEE. Lorsque plusieurs sites sont impliqués dans la libération d'un produit fabriqué ou importé dans la CE/EEE, l'exploitant en France ou le titulaire de l'AMM au sein de la Communauté européenne et chaque site autorisé à libérer le lot du produit sont en mesure d'identifier le site où chaque lot de ce produit a été libéré ainsi que la personne qualifiée en charge de la certification du lot ou des lots.
- 4.3. La certification d'un lot de produit fini est réalisée par la personne qualifiée exerçant au sein du site de fabrication en se fondant sur les procédures employées, l'expertise des personnes concernées et le système qualité en place. La personne qualifiée peut également s'appuyer sur la confirmation, par un ou plusieurs autres personnes qualifiées de la conformité des étapes de fabrication intermédiaires dans le cadre d'un système

qualité qu'elle a préalablement accepté. Cette confirmation par d'autres personnes qualifiées est documentée et identifie clairement les éléments pris en compte selon des modalités définies dans un accord écrit préalable.

- 4.4. Un accord est impérativement établi dès qu'une personne qualifiée souhaite s'appuyer sur la confirmation d'une autre personne qualifiée. L'accord est conforme au chapitre 7 des présentes bonnes pratiques de fabrication. La personne qualifiée assurant la certification du lot de produit fini veille à ce que les dispositions de l'accord soient respectées. La forme de l'accord est appropriée à la relation entre les parties ; par exemple il peut s'agir d'une procédure opératoire standard au sein d'une entreprise ou d'un contrat formel entre différentes entreprises, y compris lorsque celles-ci font partie du même groupe.
- 4.5. L'accord prévoit une obligation pour le fournisseur d'un produit vrac ou intermédiaire de notifier aux destinataires toute déviation, résultat hors normes, non respect des bonnes pratiques de fabrication, investigation, réclamation ou autre problème devant être pris en compte par la personne qualifiée en charge de la certification du lot de produit fini.
- 4.6. L'enregistrement de la certification et de la libération des lots effectué au moyen d'un système informatisé, est conforme aux recommandations de la ligne directrice particulière XI des présentes bonnes pratiques de fabrication.
- 4.7. Un lot de produit fini certifié, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché, par une personne qualifiée dans le CE/EEE n'a pas besoin de faire l'objet d'une nouvelle certification pour autant que celui-ci reste à l'intérieur de la CE/EEE.
- 4.8. Quelles que soient les modalités particulières prises en matière de certification et de libération des lots, il est toujours possible d'identifier et de rappeler immédiatement tous les produits susceptibles de présenter un danger dû à un défaut de qualité dans un lot.

## 5. Contrôle et certification des produits fabriqués dans la CE/EEE

### 5.1. Si la fabrication se déroule dans un seul établissement pharmaceutique :

Lorsque l'ensemble des étapes de production et de contrôle s'effectue sur un seul établissement pharmaceutique, la réalisation de certaines vérifications et de certains contrôles peut être confiée par la personne qualifiée de l'établissement pharmaceutique à des personnes exerçant sur l'établissement pharmaceutique mais il lui incombe d'endosser personnellement la responsabilité de ces étapes lors de la certification du lot de produit fini dans le cadre d'un système qualité défini. Toutefois, celle-ci peut également prendre en compte la confirmation des étapes intermédiaires par d'autres personnes qualifiées de l'établissement pharmaceutique en charge des étapes en question.

### 5.2. Si la fabrication se déroule dans différents établissements pharmaceutiques relevant de la même entreprise :

Lorsque différentes étapes de la fabrication d'un lot se déroulent dans différents établissements pharmaceutiques relevant de la même entreprise, une personne qualifiée assume la responsabilité de chaque étape. La certification du lot de produit fini est réalisée par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché, et qui assume entièrement la responsabilité de toutes les

étapes antérieures ou prend en compte la confirmation des étapes antérieures par les personnes qualifiées chargées des étapes en question.

5.3. La fabrication est en partie sous-traitée à une autre entreprise :

Une ou plusieurs étapes intermédiaires de la production et du contrôle peuvent être sous-traitées auprès d'un autre établissement pharmaceutique autorisé pour les opérations concernées relevant d'une autre entreprise. La personne qualifiée du donneur d'ordre peut prendre en compte la confirmation de l'étape réalisée par la personne qualifiée du sous-traitant, mais il est de sa responsabilité de s'assurer que le travail en question est exécuté conformément à un accord écrit. Le lot de produit fini est certifié par la personne qualifiée, du donneur d'ordre ou du sous-traitant, chargée de la libération du lot pour sa mise sur le marché.

5.4. Dans le cas où le conditionnement d'un lot de produit vrac est réalisé dans différents établissements pharmaceutiques et conduit à l'obtention de plusieurs lots de produits finis :

5.4.1. Soit la personne qualifiée chargée de la fabrication du lot de produit vrac certifie tous les lots de produit fini en assumant personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication. Elle peut également certifier les lots de produits finis en se fondant sur la confirmation des étapes de conditionnement par les personnes qualifiées des établissements pharmaceutiques où ces opérations sont réalisées.

5.4.2. Soit les personnes qualifiées des établissements pharmaceutiques où sont réalisées les étapes de conditionnement certifient les lots de produits finis conditionnés dans leurs établissements pharmaceutiques en assumant personnellement la responsabilité de l'ensemble des étapes de fabrication en se fondant sur la confirmation du lot de produit vrac par la personne qualifiée du fabricant du lot en question.

5.4.3. Dans tous les cas où le conditionnement d'un même produit vrac est réalisé dans des établissements pharmaceutiques différents, la personne qualifiée qui a assuré la certification en vue de la libération des lots de produits finis se tient informée et informe les autres personnes qualifiées concernées de tout problème qualité rapporté sur les lots de produits finis. Elle est en charge de la coordination de toutes les mesures rendues nécessaires par un problème concernant le lot de produit vrac.

Dans la mesure où les lots de produit vrac et de produit fini ne portent pas nécessairement le même numéro de lot, les liens établis entre les différents numéros de lot, permettent d'établir une traçabilité complète.

5.5. Dans le cas où un lot de produit en vrac est conditionné dans différents établissements pharmaceutiques en plusieurs lots de produits finis libérés dans le cadre de différentes autorisations de mise sur le marché obtenues notamment à l'issue de procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

5.5.1. La personne qualifiée du fabricant procédant au conditionnement qui certifie le lot de produit fini assume personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication ou prend en compte la confirmation du lot de produit vrac par la personne qualifiée du fabricant concerné.

5.5.2. Tout problème identifié dans l'un des lots de produit fini et susceptible d'être rattaché à la fabrication du lot de produit vrac est communiqué à la personne qualifiée en charge de la confirmation du lot de produit vrac, qui prend alors toutes les mesures nécessaires à l'égard de l'ensemble des lots de produit fini fabriqués à partir du lot de produit vrac suspect. Cette disposition est définie dans le cadre d'un accord écrit.

5.6. Un lot de produit fini est acheté et libéré par le titulaire d'une autorisation de fabrication conformément à sa propre autorisation de mise sur le marché.

Dans cette situation, la personne qualifiée de l'acheteur certifie le lot de produit fini avant sa libération. Ce faisant, elle assume personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit tient compte de la confirmation du lot par la personne qualifiée du fabricant distributeur.

5.7. Le laboratoire de contrôle de la qualité et l'établissement de production sont titulaires d'autorisations de fabrication différentes.

La personne qualifiée certifiant un lot de produit fini assume personnellement la responsabilité des contrôles de laboratoire ou tient compte de la confirmation des essais et des résultats par la personne qualifiée du laboratoire de contrôle de la qualité, le cas échéant. Le titulaire de l'autorisation de fabrication peut être situé en France et le laboratoire de contrôle dans un autre Etat membre et inversement.

## **6. Contrôle de lots et libération de produits importés en provenance d'un pays tiers**

### 6.1. Généralités

6.1.1. L'importation de produits finis est réalisée par un importateur, au sens défini dans le glossaire de la présente ligne directrice.

6.1.2. Chaque lot de produit fini importé est certifié par la personne qualifiée de l'importateur avant d'être libéré en vue de sa vente dans la CE/EEE.

6.1.3. A moins qu'un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers ne soit opérationnel (voir section 7), des échantillons de chaque lot sont contrôlés dans la CE/EEE avant la certification du lot de produit fini par une personne qualifiée. Le contrôle des échantillons d'un lot de produit importé en France peut être réalisé dans un autre état membre et inversement.

6.1.4. Les principes de la présente section s'appliquent également à des produits intermédiaires ou vrac, le cas échéant.

6.2. Lorsque l'importation concerne un lot complet ou une première partie d'un lot de médicaments vétérinaires.

Le lot ou la partie du lot est certifié par la personne qualifiée de l'importateur pour sa libération. Cette personne qualifiée peut prendre en compte les résultats des examens, de l'échantillonnage ou des contrôles du lot importé confirmés par la personne qualifiée d'un autre titulaire d'une autorisation de fabrication (au sein de la CE/EEE).

### 6.3. Lorsque l'importation concerne une partie d'un lot déjà partiellement importé.

6.3.1. La personne qualifiée de l'importateur recevant une autre partie d'un lot déjà partiellement importé peut tenir compte des contrôles et de la certification réalisés par la personne qualifiée qui a certifié ce lot lors de la première importation. Dans ce cas, la personne qualifiée atteste, preuve à l'appui, que les deux parties de lot importé proviennent effectivement du même lot, que la partie qu'elle certifie a été transportée dans les mêmes conditions que la première et que les échantillons analysés sont représentatifs du lot.

6.3.2. Les conditions visées au paragraphe 6.3.1 peuvent notamment être remplies dans le cas d'un fabricant situé dans un pays tiers et d'importateurs de la CE/EEE relevant de la même organisation et possédant un système d'assurance de la qualité commun. Lorsque la personne qualifiée de l'importateur ne peut pas garantir le respect des conditions visées au paragraphe 6.3.1, chaque partie de lot importée est traitée comme un lot différent.

6.3.3. La personne qualifiée d'un des sites importateurs s'assure de la tenue des enregistrements relatifs à l'importation de toutes les parties du lot et de la traçabilité de la distribution de toutes les parties du lot au sein de la CE/EEE. Elle est informée de tout problème de qualité rapporté sur l'une quelconque des parties du lot et coordonne toutes les mesures nécessaires concernant ces problèmes et leur résolution. Cette disposition est assurée par un accord écrit entre tous les importateurs concernés.

### 6.4. Lieu de l'échantillonnage aux fins de contrôle dans la CE/EEE

6.4.1. Les échantillons sont représentatifs du lot et analysés au sein de la CE/EEE. A cette fin, il pourrait être préférable, de prélever quelques échantillons en cours de fabrication dans le pays tiers. Par exemple, les échantillons destinés aux essais de stérilité gagneraient à être prélevés au cours de l'opération de remplissage. Toutefois, afin que les échantillons soient représentatifs du lot après le stockage et le transport, il convient également d'effectuer les prélèvements après réception du lot dans la CE/EEE.

6.4.2. Les échantillons prélevés dans un pays tiers sont expédiés avec le lot qu'ils représentent ou dans les mêmes conditions que celui-ci. Si les échantillons sont envoyés séparément, il est démontré qu'ils restent représentatifs du lot importé par exemple en définissant et en contrôlant les conditions de stockage et d'expédition. Lorsque la personne qualifiée souhaite se fier aux contrôles des échantillons prélevés dans un pays tiers, sa démarche est techniquement justifiée.

## **7. Contrôle des lots et libération de produits importés d'un pays tiers avec lequel la Communauté a conclu un accord de reconnaissance mutuelle (ARM).**

7.1. Sauf dispositions contraires précisées dans l'accord, un ARM ne supprime pas l'obligation pour la personne qualifiée de certifier un lot avant sa libération pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE. Toutefois, sous réserve de dispositions particulières dans l'accord considéré, la personne qualifiée de l'importateur peut se fier à la confirmation de la personne qualifiée du site de fabrication qui atteste que le lot a été fabriqué et contrôlé



conformément à son autorisation de mise sur le marché et aux BPF du pays tiers et qu'il n'est pas nécessaire de répéter la totalité des contrôles. La personne qualifiée peut certifier le lot en vue de sa libération en se fondant sur la certification de la personne qualifiée du site de fabrication et en s'assurant que le lot a été transporté dans les conditions requises et qu'il a été reçu et entreposé dans la CE/EEE par un importateur.

7.2. Les autres procédures, y compris les modalités de réception et de certification des parties de lot à différentes dates et/ou dans différents sites, sont identiques à celles définies à la section 6.

## **8. Obligations courantes d'une personne qualifiée**

8.1. Avant de certifier un lot préalablement à sa libération, la personne qualifiée s'assure, au regard des principes précités, au moins du respect des exigences suivantes :

- a) le lot et sa fabrication sont conformes aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché (y compris l'autorisation requise pour l'importation, le cas échéant) ;
- b) le produit a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication ou dans le cas d'un lot importé d'un pays tiers, conformément à des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes aux BPF communautaires ;
- c) les principaux procédés de fabrication et de contrôles ont été validés ; les conditions réelles de production et les enregistrements de fabrication ont été pris en compte ;
- d) toute déviation ou changement prévu dans la production ou le contrôle de la qualité a été autorisé par des personnes responsables, conformément à un système préétabli. Tout changement nécessitant une modification de l'autorisation de mise sur le marché ou de fabrication a été notifié à l'autorité concernée et autorisée par celle-ci ;
- e) Tous les examens et contrôles nécessaires ont été pratiqués, y compris tous les prélèvements, examens ou contrôles supplémentaires mis en œuvre en raison de déviations ou de changements prévus ;
- f) Toute la documentation nécessaire en matière de production et de contrôle de la qualité a été finalisée et approuvée par le personnel habilité ;
- g) Tous les audits ont été effectués conformément aux exigences du système d'assurance de la qualité ;
- h) La personne qualifiée tient compte en outre de tout autre facteur dont elle a connaissance susceptible d'influer sur la qualité du lot.

8.2. La personne qualifiée chargée de confirmer la conformité d'une étape de fabrication intermédiaire, telle que décrite au paragraphe 4.3, a les mêmes obligations que celles précitées eu égard à cette étape spécifique, sauf dispositions contraires dans l'accord conclu entre les personnes qualifiées.

8.3. La personne qualifiée actualise en permanence ses connaissances et son expérience à la lumière des progrès techniques et scientifiques et des changements dans la gestion de la qualité concernant le produit qu'elle certifie.

8.4. Lorsqu'une personne qualifiée est appelée à certifier un lot d'un type de produit avec lequel elle n'est pas familiarisée, par exemple lors de l'introduction d'une nouvelle gamme de produit par le fabricant pour lequel elle travaille ou lorsqu'elle commence à travailler pour un autre fabricant, elle s'assure au préalable qu'elle possède les connaissances et l'expérience nécessaires pour satisfaire à ses obligations.

## 9. Glossaire spécifique

Certains termes contenus dans cette ligne directrice particulière sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale des bonnes pratiques de fabrication.

### **Accord de reconnaissance mutuelle (ARM)**

Arrangement approprié, visé à l'article 55.2 de la directive 2001/82/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, intervenu entre la Communauté Européenne et un pays-tiers garantissant que le fabricant du médicament vétérinaire situé dans le pays-tiers applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par la Communauté Européenne.

### **Certification d'un lot de produit fini**

Certification dans un registre ou document équivalent par la personne qualifiée du fabricant ou de l'importateur du médicament vétérinaire attestant de la fabrication et/ou du contrôle du médicament vétérinaire conformément à la législation en vigueur et dans le respect des exigences de l'AMM, avant la libération d'un lot pour la vente ou la distribution.

### **Confirmation**

Déclaration signée certifiant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux présentes bonnes pratiques de fabrication et à l'AMM concernée, conformément à l'accord écrit passé avec la personne qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. Confirmer et confirmé ont la même signification.

### **Importateur**

Titulaire de l'autorisation, visée à l'article L.5142-1 du code de la santé publique ou à l'article 44.3 de la directive 2001/82/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire des médicaments vétérinaires, pour importer des médicaments en provenance de pays-tiers.

### **Lot de produit fini**

Pour le contrôle des produits finis, le lot d'un médicament vétérinaire a été défini de la façon suivante : l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à une même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou dans le cas d'un procédé de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération.

### **Personne qualifiée**

Pharmacien ou vétérinaire responsable et pharmacien ou vétérinaire délégué visés à l'article L.5142-1 du code de la santé publique exerçant au sein d'une entreprise ou d'un

établissement, les fonctions dévolues en matière de préparation industrielle et de vente en gros de médicaments vétérinaires.

Pour la Communauté européenne, personne qualifiée visée à l'article 52 de la directive 2001/82/EC modifiée du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire des médicaments vétérinaires.

## **LIGNE DIRECTRICE XVII - LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE**

### **1. Principe**

- 1.1. La définition du concept de libération paramétrique présentée dans cette annexe se fonde sur celle proposée par l'Organisation Européenne pour la Qualité : "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."
- 1.2. La libération paramétrique satisfait aux exigences de base des BPF, ainsi qu'aux annexes applicables et aux directives suivantes.

### **2. Libération paramétrique**

- 2.1. Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.
- 2.2. La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique est accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF.

### **3. Libération paramétrique des produits stériles**

- 3.1. La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis stériles non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que les conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.
- 3.2. En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.
- 3.3. La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.
- 3.4. Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.
- 3.5. La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la Pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.
- 3.6. Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains cas, un

nouveau produit peut satisfaire aux conditions de la libération paramétrique s'il ne présente qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité et si les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.

- 3.7. Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité, axée sur une évaluation du risque de libération de produits non stérilisés, est pratiquée.
- 3.8. Le fabricant possède un historique de conformité aux BPF.
- 3.9. L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système d'assurance de la stérilité ou un système semblable, sont pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.
- 3.10. Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié sont normalement présents sur le site de production et de stérilisation.
- 3.11. La conception et la validation initiale du produit assurent que son intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.
- 3.12. Le système de maîtrise des changements exige un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.
- 3.13. Un système est mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.
- 3.14. Aucune confusion n'est possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.
- 3.15. La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications est contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.
- 3.16. Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :
  - le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés,
  - toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste,
  - tous les appareils de mesure étaient étalonnés,
  - le stérilisateur était validé pour la charge traitée.
- 3.17. Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot se fonde sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.

#### **4. Glossaire spécifique**

Certains termes contenus dans cette ligne directrice particulière sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale des bonnes pratiques de fabrication.

##### **Libération paramétrique**

Système de libération qui permet de s'assurer que le médicament vétérinaire est de la qualité requise, sur la base d'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles recueillis au cours de la fabrication d'un lot. La libération paramétrique peut être une alternative au contrôle de routine sur chaque lot de produit fini.

##### **Système d'assurance de la stérilité**

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 micro-organismes 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 des 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 ex. 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'étalonnage etc.

## **LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XIX – ECHANTILLONS DE REFERENCE ET ECHANTILLONS MODELES**

### **1. Champ d'application**

- 1.1. Cette ligne directrice, annexe au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (« guide BPF ») définit des recommandations relatives à l'échantillonnage et à la conservation des échantillons de référence de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits finis et des échantillons modèles de produits finis.
- 1.2. Les exigences spécifiques applicables aux médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques ne sont pas décrites dans cette ligne directrice.
- 1.3. Cette ligne directrice inclut également des recommandations concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments issus d'une importation parallèle.

### **2. Principe**

- 2.1. Les échantillons de référence et les échantillons modèles sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon modèle du produit fini dans son conditionnement final.

Les échantillons se répartissent donc en deux catégories :

- échantillons de référence : échantillons d'un lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produit fini, conservés pour être analysés en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple ceux nécessaires au contrôle analytique et à la libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant, sont également conservés.
- échantillons modèles : échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini. Ils sont conservés pour réaliser des contrôles d'identification, par exemple de présentation, du conditionnement, de notice, d'étiquetage, de numéro de lot ou de date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas de petites quantités de produit, ou de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans détention d'échantillons modèles ou d'échantillons supplémentaires.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles de produits finis se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

- 2.2. Les fabricants, les importateurs en charge de la libération des lots conservent des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Les fabricants conservent des échantillons de référence de chaque lot de matières premières

et/ou de produits intermédiaires. Chaque établissement réalisant des opérations de conditionnement conserve des échantillons de référence de chaque lot d'articles de conditionnement primaire et d'articles de conditionnement imprimés. Les articles de conditionnement imprimés qui font partie de l'échantillon de référence ou de l'échantillon modèle du produit fini peuvent se substituer à la détention d'échantillons d'articles de conditionnement imprimés.

- 2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première et peuvent faire l'objet, par exemple, d'une enquête relative à la qualité du produit, ou d'une question relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage/conditionnement, ou à des signalements de pharmacovigilance.
- 2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons sont conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

### 3. Durée de conservation

- 3.1. Les échantillons de référence ou les échantillons modèles de chaque lot de produit fini sont conservés au moins un an après leur date de péremption. Les échantillons de référence sont conservés dans le même conditionnement primaire ou dans un conditionnement de la même composition que celui utilisé pour le produit commercialisé.
- 3.2. Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans le procédé de fabrication) sont conservés au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée de stockage peut être raccourcie si la durée de stabilité des produits, telle qu'indiquée dans leurs spécifications, est plus courte. Les articles de conditionnement sont conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

### 4. Taille des échantillons de référence et des échantillons modèles

- 4.1. Le nombre d'échantillons de référence est suffisant pour permettre de réaliser deux contrôles analytiques complets du lot en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché évalué et approuvé par l'autorité compétente. Si nécessaire, des unités non ouvertes de produit sont utilisées pour la conduite de chaque série de contrôles analytiques. Toute dérogation à cette règle est justifiée et est approuvée par l'autorité compétente.
- 4.2. D'autres réglementations ou la Pharmacopée européenne ou d'autres lignes directrices peuvent énoncer des recommandations sur la taille des lots d'échantillons de référence ou d'échantillons modèles.
- 4.3. Les échantillons de référence sont représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent être prélevés afin de surveiller les étapes les plus délicates du procédé de fabrication (par exemple, le début ou la fin d'une étape). Quand le lot a été conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon de référence est prélevé lors de chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle est justifiée et est approuvée par l'autorité compétente.



4.4. Tout le matériel et les équipements nécessaires aux contrôles analytiques définis dans les spécifications sont disponibles, ou peuvent l'être facilement, et ce jusqu'à un an après la date d'expiration du dernier lot fabriqué.

## 5. Conditions de conservation

5.1. Le stockage des échantillons de référence de produits finis ou de principes actifs répondent aux conditions prescrites dans les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des principes actifs.

5.2. Les conditions de stockage sont conformes à celles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (par exemple stockage réfrigéré si nécessaire).

## 6. Contrats de sous-traitance

6.1. Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ou l'exploitant du produit pour le territoire national) est une entité juridique différente de celle du fabricant chargé de la libération du lot dans l'Espace Economique Européen, les responsabilités en terme de prélèvement et de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles sont définies dans un contrat écrit entre les deux parties selon les dispositions du chapitre 7 du présent guide. Les mêmes obligations s'appliquent quand des opérations de fabrication ou la libération des lots ne sont pas réalisées dans l'établissement qui a la responsabilité du lot dans l'Espace Economique Européen : les responsabilités en termes de prélèvement et de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles sont définies par contrat écrit entre les différentes parties.

6.2. Le responsable pharmaceutique qui certifie le lot pour la mise sur le marché s'assure que l'ensemble des échantillons de référence et des échantillons modèles nécessaires sont accessibles dans des délais raisonnables. Quand cela est nécessaire, les dispositions prises pour assurer cette obligation sont définies dans un contrat écrit.

6.3. Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication du lot de produit fini, un contrat écrit garantit la réalisation du prélèvement et la localisation des échantillons de référence et des échantillons modèles.

## 7. Echantillons de référence – Généralités

7.1. Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, sont mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières sont conduits dans l'établissement assurant la première étape de fabrication. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses sont effectuées dans l'établissement de fabrication.

7.2. Pour les produits finis fabriqués dans un pays qui n'appartient pas à l'Espace Economique Européen, quand il existe un accord de reconnaissance mutuelle, les échantillons de référence sont prélevés et conservés dans l'établissement de fabrication. Ces dispositions sont aussi couvertes par un contrat (comme décrit à la section 6) établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot et le fabricant.

7.3. Pour les produits finis fabriqués dans un pays qui n'appartient pas à l'Espace Economique Européen, en l'absence d'accord de reconnaissance mutuelle, les échantillons de référence du produit fini sont prélevés et conservés chez un fabricant autorisé situé dans l'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons sont définies dans un contrat établi entre toutes les parties concernées. Ces échantillons sont de préférence, conservés dans l'établissement en charge des contrôles à l'importation. Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement sont prélevés et conservés sur le site où ils ont été utilisés dans la fabrication du médicament vétérinaire.

## **8. Échantillons modèles- Généralités**

8.1. Un échantillon modèle est représentatif d'un lot de produit fini tel que distribué au sein de l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné pour vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. En conséquence, les échantillons modèles de produits finis sont, dans tous les cas, conservés dans un établissement de l'Espace Economique Européen et de préférence celui où se trouve le responsable pharmaceutique qui a libéré le lot de produit fini.

8.2. Conformément aux dispositions du point (8.1) ci-dessus, même quand il existe un accord de reconnaissance mutuelle et que les échantillons de référence sont conservés sur le site de fabrication situé en dehors de l'Espace Economique Européen (point 7.2 ci-dessus), des échantillons modèles du produit fini sont stockés dans l'Espace Economique Européen.

8.3. Les échantillons modèles de produits finis sont conservés dans les locaux d'un fabricant où ils restent à la disposition de l'autorité compétente.

8.4. Si, au sein de l'Espace Economique Européen, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la production, l'importation, le conditionnement, le contrôle qualité ou la libération des lots, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons modèles est définie dans un contrat établi entre les différentes parties concernées.

## **9. Echantillons de référence et échantillons modèles de médicaments issus d'importation et de distribution parallèles**

9.1. Si le conditionnement extérieur n'a pas été ouvert, seuls les articles de conditionnement utilisés sont conservés, compte tenu du faible risque d'erreur entre les produits.

9.2. Si le conditionnement extérieur a été ouvert, notamment pour remplacer l'étui ou la notice, un échantillon modèle contenant le produit est prélevé par opération de conditionnement, compte tenu du risque d'erreur durant le procédé de reconditionnement. Il est important de pouvoir identifier rapidement le responsable d'une erreur (fabricant d'origine ou importateur parallèle), en raison des répercussions sur un éventuel rappel de lot.

## **10. Echantillons de référence et échantillons modèles, en cas de fermeture d'un fabricant**

- 10.1. Lorsqu'un fabricant ferme et que l'autorisation est suspendue, abrogée ou cesse d'exister, il est possible que des lots de médicaments en cours de validité, soient encore sur le marché. De manière à poursuivre la commercialisation de ces lots, le fabricant prend des mesures détaillées pour le transfert des échantillons de référence et des échantillons modèles (ainsi que de la documentation BPF appropriée) vers un site de stockage autorisé. Le fabricant satisfait aux exigences des autorités compétentes. Il s'assure que les modalités de stockage sont satisfaisantes et que les échantillons sont, si nécessaire, facilement accessibles pour être analysés.
- 10.2. Si le fabricant n'est pas en situation de prendre les mesures nécessaires, cette opération peut être déléguée à un autre fabricant. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est responsable de cette délégation ainsi que des informations nécessaires aux autorités compétentes. De plus, le titulaire de l'AMM devra, en accord avec les conditions prévues pour la conservation des échantillons de référence et des échantillons modèles, consulter les autorités compétentes de chaque Etat Membre dans lequel des lots en cours de validité ont été mis sur le marché.
- 10.3. Ces exigences s'appliquent également dans le cas de la fermeture d'un fabricant situé en dehors de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, l'importateur a la responsabilité d'assurer que des conditions de conservation satisfaisantes ont été mises en place et que les autorités compétentes ont été consultées.