

Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives pharmaceutiques

1. Introduction

- 1.1. Objectif
- 1.2. Applicabilité réglementaire
- 1.3. Champ d'application

2. Management de la qualité

- 2.1. Principes
- 2.2. Responsabilités de l'unité qualité
- 2.3. Responsabilités des activités de production
- 2.4. Audits internes (auto-inspections)
- 2.5. Revue de qualité produit

3. Personnel

- 3.1. Qualification du personnel
- 3.2. Hygiène du personnel
- 3.3. Consultants

4. Bâtiments et installations

- 4.1. Conception et construction
- 4.2. Utilités
- 4.3. Eau
- 4.4. Confinement
- 4.5. Eclairage
- 4.6. Eaux usées et rejets
- 4.7. Hygiène et entretien

5. Equipements de fabrication

- 5.1. Conception et construction
- 5.2. Maintenance et nettoyage des équipements
- 5.3. Étalonnage
- 5.4. Systèmes informatisés

6. Documentation et enregistrements

- 6.1. Système documentaire et spécifications
- 6.2. Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements
- 6.3. Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage
- 6.4. Instructions du dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle)

- 6.5. Dossiers de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lots)
- 6.6. Enregistrements des contrôles de laboratoire
- 6.7. Revue des dossiers de production de lot

7. Gestion des matières

- 7.1. Maîtrise globale
- 7.2. Réception et quarantaine
- 7.3. Échantillonnage et contrôle des matières entrant en production
- 7.4. Stockage
- 7.5. Réévaluation

8. Production et contrôles en cours de procédé

- 8.1. Opérations de production
- 8.2. Durées limites
- 8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé
- 8.4. Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives
- 8.5. Maîtrise de la contamination

9. Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires

- 9.1. Généralités
- 9.2. Articles de conditionnement
- 9.3. Emission et contrôle des étiquettes
- 9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage

10. Stockage et distribution

- 10.1. Procédures d'entreposage
- 10.2. Procédures de distribution

11. Contrôles en laboratoire

- 11.1. Généralités sur les contrôles
- 11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives
- 11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12
- 11.4. Certificats d'analyse
- 11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives
- 11.6. Dates de péremption et de recontrôle
- 11.7. Échantillothèque

12. Validation

- 12.1. Politique de validation
- 12.2. Documentation de la validation
- 12.3. Qualification
- 12.4. Approches de la validation des procédés
- 12.5. Programme de validation des procédés
- 12.6. Revue périodique des systèmes validés
- 12.7. Validation des nettoyages

12.8. Validation des méthodes analytiques

13. Maîtrise des modifications

14. Refus et réutilisation des matières

- 14.1. Refus
- 14.2. Retraitement standard
- 14.3. Retraitement spécifique
- 14.4. Récupération des matières et des solvants
- 14.5. Retours

15. Réclamations et rappels

16. Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)

17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs

- 17.1. Domaine d'application
- 17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués
- 17.3. Management de la qualité
- 17.4. Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires
- 17.5. Stabilité
- 17.6. Transmission de l'information
- 17.7. Traitement des réclamations et des rappels
- 17.8. Traitement des retours

18. Dispositions spécifiques pour les substances actives obtenues par culture cellulaire ou par fermentation

- 18.1. Généralités
- 18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements
- 18.3. Culture cellulaire / Fermentation
- 18.4. Récolte, isolement et purification
- 18.5. Étapes d'élimination / d'inactivation virale

19. Substances actives utilisés dans des essais cliniques

- 19.1. Généralités
- 19.2. Qualité
- 19.3. Equipements et installations
- 19.4. Contrôle des matières premières
- 19.5. Production
- 19.6. Validation
- 19.7. Modifications
- 19.8. Contrôle en laboratoire
- 19.9. Documentation

20. Glossaire

Annexe 1

Liste des références avec les guides OMS

Annexe 2

Ce texte est basé sur le guide ICH Q7 élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) : Bonnes pratiques de fabrication des substances actives, novembre 2000.

1. Introduction

1.1. Objectif

Ces bonnes pratiques sont destinées à fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité. Elles sont également destinées à fournir une aide pour s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir.

Dans ce guide de bonnes pratiques, la "fabrication" inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré-étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés. Le terme "doit" indique les recommandations qui sont supposées être suivies, à moins de démontrer qu'elles sont inapplicables ou qu'elles sont remplacées par d'autres mesures apportant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent. Pour le propos de ce guide les termes « bonnes pratiques de fabrication » et « bonnes pratiques de fabrication courantes » sont équivalents. Ce guide ne couvre ni les aspects relatifs à la sécurité du personnel engagé en fabrication, ni ceux relatifs à la protection de l'environnement. Ces aspects font partie des responsabilités du fabricant dans le cadre des législations nationales.

Ce guide n'est pas destiné à définir d'exigences d'enregistrement et de dépôt ni destiné à modifier celles de la Pharmacopée. Ce guide n'affecte pas les prérogatives des autorités compétentes à établir des exigences spécifiques pour un enregistrement de substances actives, dans le cadre des autorisations de fabrication et de mise sur le marché de médicaments. Tous les engagements pris dans les dossiers d'enregistrement doivent être respectés.

1.2 Applicabilité réglementaire

Les matières peuvent, à travers le monde, avoir une classification réglementaire assez variable. Lorsqu'une matière première est classée comme substance pharmaceutique dans la région ou le pays où elle est obtenue ou bien où elle est mise en oeuvre, elle doit être fabriquée en conformité avec les exigences de ce guide.

1.3. Champ d'application

Ce guide s'applique à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des produits pharmaceutiques. Il s'applique à la fabrication des substances actives stériles uniquement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation. La stérilisation et les procédés aseptiques des substances actives stériles ne sont pas couverts par ce guide mais doivent être réalisés en conformité avec les guides de BPF des produits pharmaceutiques établis par les autorités locales.

Ce guide concerne les substances actives pharmaceutiques obtenues par synthèse chimique, extraction, culture cellulaire ou fermentation ou par récupération de sources naturelles ou encore par toute combinaison de ces procédés. Des indications spécifiques pour l'obtention de substances actives pharmaceutiques par culture cellulaire ou fermentation sont données au chapitre 18.

Ce guide ne concerne pas les vaccins, les cellules entières, le sang total ni les dérivés du plasma (par fractionnement) ni les thérapies géniques. Cependant, il inclut les substances actives qui sont produites en utilisant le sang ou le plasma comme matières premières. A noter que les substrats cellulaires (cellules mammifères, de plantes, d'insectes ou microbiennes, tissus animaux ou autres sources animales, y compris transgéniques) et les premières étapes des procédés associés peuvent relever des principes des bonnes pratiques de fabrication mais ne sont pas concernés par le présent guide. Enfin, ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux gaz médicaux, aux produits pharmaceutiques vrac ni aux aspects spécifiques de fabrication des produits radiopharmaceutiques.

Le chapitre 19 contient des indications s'appliquant seulement à la fabrication des substances actives utilisées pour la production de produits pharmaceutiques pour essais cliniques.

Une matière première de départ d'une substance active est une matière première, un intermédiaire ou une substance active qui est utilisée pour la production d'une substance active et qui est incorporée comme fragment structural significatif de cette substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Normalement, les matières premières de départ d'une substance active ont une structure et des propriétés chimiques définies.

Le fabricant doit préciser à l'issue d'une étude documentée le point à partir duquel la production de la substance active débute logiquement. Pour les procédés de synthèse, il est défini comme le point à partir duquel les matières premières de départ de la substance active sont introduites dans le procédé. Pour les autres procédés (par exemple, pour la fermentation, l'extraction, la purification, etc.), cette étude doit être conduite au cas par cas.

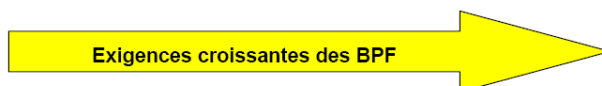
Le tableau 1 ci-après explique comment déterminer le point à partir duquel une matière première de départ est normalement introduite dans le procédé. A partir de ce point, les BPF appropriées telles que définies dans ce guide doivent être appliquées aux étapes de

fabrication de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Ceci inclut la validation des étapes critiques du procédé définies comme ayant un impact sur la qualité de la substance active. Cependant, le fait qu'un fabricant choisisse de valider une autre étape du procédé ne signifie pas nécessairement que cette étape est critique.

Tableau 1

Application de ce guide à la fabrication des substances actives

Type de fabrication	Application de ces bonnes pratiques aux étapes utilisées dans ce type de fabrication (indiquées dans les cases grisées)				
Fabrication chimique	Production de la matière première de départ de la substance active	Introduction de la matière première de départ de la substance	Production de(s) intermédiaire(s)	Isolement et purification	Traitement physiques et conditionnement
Substances actives issues de sources animales	Collecte d'organes, de liquides ou de tissus	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Substances actives extraites de sources végétales	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiales	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Extraits de plantes utilisés comme substance active	Collecte des plantes	Découpe et extraction(s) initiales		Extraction supplémentaire	Traitements physiques et conditionnement
Substances actives composées de plantes broyées ou pulvérisées	Collecte des plantes et/ou culture et récolte	Découpe / broyage			Traitements physiques et conditionnement
Biotechnologie fermentation / culture cellulaire	Constitution d'une banque de cellules souches et d'une banque de cellules de travail	Entretien de la banque de cellules de travail	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement
Fermentation classique pour la production d'une substance active	Constitution d'une banque de cellules	Entretien de la banque de cellules	Introduction des cellules pour la fermentation	Isolement et purification	Traitements physiques et conditionnement



Les indications de ce document doivent en principe être appliquées aux étapes indiquées en gris dans le tableau 1. Cela n'implique pas nécessairement que toutes les étapes indiquées soient mises en oeuvre. La rigueur d'application des BPF pour la fabrication d'une substance active doit s'accroître au cours du procédé depuis les premières étapes jusqu'aux dernières étapes : purification et conditionnement. Les traitements physiques des substances actives tels que la granulation, l'enrobage ou une réduction de la granulométrie (par exemple, le broyage et la micronisation) doivent être réalisés en suivant au moins les exigences de ce guide.

Ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux étapes précédant la première introduction des matières définies comme matières premières de départ de la substance active.

Ce tableau provient du guide Q7 tripartite de l'ICH : Substances actives pharmaceutiques. Etape 4 du procédé d'harmonisation en date du 10 novembre 2000.

2. Management de la qualité

2.1. Principes

2.10 La qualité doit être de la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication.

2.11 Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en oeuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication concerné.

2.12 Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.

2.13 Il doit exister une ou des unité(s) qualité indépendante(s) de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités séparées pour l'assurance de la qualité et le contrôle de la qualité, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation.

2.14 Les personnes autorisées à libérer les intermédiaires et les substances actives doivent être définies.

2.15 Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées.

2.16 Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques (déviation) doivent faire l'objet d'une enquête, et les conclusions de cette enquête être documentées.

2.17 Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation (par exemple, libération sous quarantaine telle que décrite au point 10.20, ou utilisation de matières premières ou d'intermédiaires en attente de leur évaluation complète.

2.18 Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant (par exemple, les réclamations relatives à la qualité, les rappels, les mesures réglementaires, etc.).

2.2. Responsabilités de l'unité qualité (ou des unités)

2.20 L'unité qualité doit être impliquée dans tous les sujets en rapport avec la qualité.

2.21 L'unité qualité doit revoir et approuver indépendamment tous les documents appropriés en rapport avec la qualité.

2.22 Les principales responsabilités de l'unité qualité ne doivent pas être déléguées. Ces responsabilités doivent être définies par écrit et doivent inclure au moins :

1. La libération ou le refus de toutes les substances actives. La libération ou le refus de tous les intermédiaires lorsqu'ils sont utilisés hors du contrôle du fabricant ;
2. La mise en place d'un système de libération ou de refus des matières premières de départ, des intermédiaires, des articles de conditionnement et d'étiquetage ;
3. La revue des dossiers de production de lot renseignés et des enregistrements du laboratoire de contrôle pour les étapes critiques du procédé, avant la libération des lots pour distribution ;
4. La vérification que les écarts critiques (déviation) font l'objet d'une enquête, sont élucidés et réglés ;
5. L'approbation de toutes les spécifications et des instructions dans le dossier maître de production ;
6. L'approbation de toutes les procédures qui ont un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives ;
7. La vérification que les audits internes (auto-inspections) sont réalisés ;
8. L'approbation des contrats de fabrication en sous-traitance des intermédiaires et des substances actives ;
9. L'approbation des modifications qui ont un impact potentiel sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives ;
10. La revue et l'approbation des protocoles et des rapports de validation ;
11. La vérification que les réclamations en rapport avec la qualité font l'objet d'une enquête et sont solutionnées ;

12. La vérification que des systèmes efficaces sont utilisés pour la maintenance et l'étalonnage des équipements critiques ;
13. La vérification que les matières sont analysées de manière appropriée et que les résultats sont enregistrés ;
14. La vérification que des données de stabilité permettent de justifier les dates de recontrôle ou de péremption et les conditions particulières de stockage des substances actives et, si nécessaire, des intermédiaires ;
15. La réalisation de revues de qualité par produit (telles que définies au point 2.5).

2.3. Responsabilités des activités de production

Les responsabilités relatives aux activités de production doivent être définies par écrit et doivent inclure au moins :

1. La préparation, la revue, l'approbation et la distribution des instructions pour la production des intermédiaires ou des substances actives conformément aux procédures écrites ;
2. La production des substances actives et le cas échéant, des intermédiaires conformément à des instructions préalablement approuvées ;
3. La revue de tous les dossiers de lot en production et la vérification qu'ils sont complets et signés ;
4. La vérification que tous les écarts sont enregistrés et évalués, que les écarts critiques (déviations) font l'objet d'une enquête dont les conclusions sont enregistrées ;
5. La vérification que les locaux sont propres et le cas échéant, désinfectés ;
6. La vérification que les étalonnages nécessaires sont réalisés et les enregistrements correspondants conservés ;
7. La vérification que les locaux et que les équipements sont entretenus et les enregistrements correspondants conservés ;
8. La vérification que les protocoles et les rapports de validation sont revus et approuvés ;
9. L'évaluation des propositions de modification relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ;
10. La vérification que les locaux et les équipements nouveaux, et le cas échéant modifiés, sont qualifiés.

2.4. Audits internes (auto-inspections)

2.40 Afin de vérifier le respect de l'application des principes des BPF des substances actives, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé.

2.41 Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management du fabricant. Les actions correctives approuvées doivent être réalisées de manière opportune et efficace.

2.5. Revue de qualité produit

2.50 Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec pour objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées chaque année et inclure au moins :

- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et - une revue des résultats des analyses critiques des substances actives ;
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
- une revue de tous les écarts critiques (déviations) et des non-conformités avec les enquêtes correspondantes ;
- une revue de toutes les modifications mises en oeuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;
- une revue des résultats des études de suivi de la stabilité ;
- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;
- une revue de l'efficacité des actions correctives.

2.51 Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en oeuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en oeuvre de telles actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de manière opportune et efficace.

3. Personnel

3.1. Qualification du personnel

3.10 Il doit y avoir du personnel qualifié en nombre suffisant ayant une initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriées pour la réalisation et la supervision de la fabrication des intermédiaires et des substances actives.

3.11 Les responsabilités de toutes les personnes engagées dans la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être spécifiées par écrit.

3.12 Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et couvrir les BPF correspondantes. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être périodiquement évaluées.

3.2. Hygiène du personnel

3.20 Le personnel doit avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.

3.21 Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et doit changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras,

doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.

3.22 Le personnel doit éviter tout contact direct avec les intermédiaires et les substances actives.

3.23 Fumer, manger, boire, mâcher ainsi que stocker de la nourriture doit être limité à certaines zones spécifiées et séparées des locaux de fabrication.

3.24 Le personnel souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant une ou des lésions ouvertes sur une partie exposée du corps ne doit pas être employé à des activités de fabrication pouvant compromettre la qualité des substances actives. Toute personne présentant manifestement à un moment donné (soit à l'issue d'un examen médical ou d'un constat de sa hiérarchie) une affection ou des lésions apparentes doit être exclue des activités de fabrication dans lesquelles son état de santé pourrait nuire à la qualité des substances actives, jusqu'à ce que son état de santé redevienne normal ou qu'un personnel médical qualifié indique que sa réintégration est sans danger pour la sécurité ou la qualité de la substance active.

3.3. Consultants

3.30 Les consultants délivrant des avis sur la fabrication et le contrôle des intermédiaires et des substances actives doivent posséder, par la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison, pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus.

3.31 Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisée par ces consultants.

4. Bâtiments et installations

4.1. Conception et construction

4.10 Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être implantés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. Les installations doivent aussi être conçues pour minimiser les risques de contamination. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour un intermédiaire ou une substance active, les installations doivent aussi être conçues, si nécessaire, pour limiter l'exposition aux contaminants microbiologiques indésirables.

4.11 Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination.

4.12 Lorsque l'équipement lui-même (par exemple dans le cas de systèmes clos ou confinés) apporte de par sa conception une protection suffisante pour le produit, celui-ci peut être implanté à l'extérieur.

4.13 Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux ou les installations doivent être conçus de manière à éviter les confusions ou les contaminations.

4.14 Il doit exister des zones identifiées ou un autre système équivalent pour maîtriser les activités suivantes :

- la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières reçues en attendant leur libération ou leur refus ;
- la quarantaine avant la libération ou le refus des intermédiaires et des substances actives ;
- l'échantillonnage des intermédiaires et des substances actives ;
- le stockage des matières refusées en attente de décision (par exemple, retour, retraitement ou destruction) ;
- le stockage des matières libérées ;
- les opérations de production ;
- les opérations de conditionnement et d'étiquetage ;
- les opérations de contrôle en laboratoire.

4.15 Des installations sanitaires propres et adaptées doivent être mises à disposition du personnel. Ces installations sanitaires doivent être équipées avec de l'eau froide et chaude si nécessaire, du savon ou des détergents, des sèche-mains à air ou des essuie-mains à usage unique. Les installations sanitaires (toilettes et lavabos) doivent être séparées des zones de fabrication tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent, si nécessaire, être mis à disposition.

4.16 Les laboratoires et les opérations de contrôle associées doivent être normalement séparés des zones de production. Certains laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les contrôles en cours de procédé, peuvent être situés dans les aires de production, dans la mesure où les opérations de production n'ont pas d'impact sur la précision des mesures réalisées au laboratoire, et dans la mesure où les opérations de contrôle en laboratoire n'ont pas d'impact sur le procédé de production de l'intermédiaire ou de la substance active.

4.2. Utilités

4.20 Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles.

4.21 Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, des microorganismes (si nécessaire), de la poussière, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention

particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement.

4.22 Lorsque de l'air recyclé alimente les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.

4.23 Les tuyauteries fixes doivent être identifiées de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. Les tuyauteries doivent être implantées de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.

4.24 Les canalisations d'évacuation des effluents doivent être de taille adaptée et, le cas échéant, munies d'un siphon ou d'un dispositif anti-retour adaptés.

4.3. Eau

4.30 Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son usage prévu.

4.31 A moins que cela ne soit justifié, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au moins être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.

4.32 Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et / ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour sa qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables et / ou pour la teneur en endotoxines.

4.33 Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé selon des seuils d'action appropriés.

4.34 Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile vise ou revendique une utilisation ultérieure dans un procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables, et pour sa teneur en endotoxines.

4.4. Confinement

4.40 Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et / ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.

4.41 Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique sont mises en oeuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques) à moins que des procédures validées d'inactivation et / ou de nettoyage ne soient établies et maintenues.

4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en oeuvre pour éviter la contamination croisée par exemple par le personnel, les matières, lors de leurs déplacements d'une zone dédiée à une autre.

4.43 Aucune activité de production (y compris les opérations de pesée, de broyage, ou de conditionnement) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques telles que les herbicides et les pesticides ne doit être réalisée dans les locaux, et / ou avec les équipements utilisés pour la production des substances actives. Le stockage et la manutention de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés de ceux des substances actives.

4.5. Eclairage

4.50 Toutes les zones de fabrication doivent être équipées d'un éclairage approprié afin de faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon déroulement des opérations.

4.6. Eaux usées et rejets

4.60 Les eaux usées, les rejets et autres déchets (par exemple, les sous-produits de fabrication, solides, liquides, ou gazeux), à l'intérieur et en provenance des bâtiments, ou dans leur environnement immédiat, doivent être évacués de manière appropriée et hygiénique en toute sécurité. Les réservoirs et / ou les tuyauteries utilisés pour les rejets doivent être clairement identifiés.

4.7. Hygiène et entretien

4.70 Les bâtiments utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être convenablement entretenus, réparés et maintenus propres.

4.71 Des procédures écrites doivent être établies, attribuant les responsabilités en matière d'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits à utiliser pour le nettoyage des bâtiments et des installations.

4.72 Si nécessaire, des procédures écrites doivent également être établies pour l'utilisation correcte des rodenticides, des insecticides, des fongicides, des agents de fumigation, des produits nettoyants et décontaminants et éviter la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement ou d'étiquetage, des intermédiaires et des substances actives.

5. Equipements de fabrication

5.1. Conception et construction

5.10 Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur désinfection (si nécessaire) et à leur entretien.

5.11 Les équipements doivent être conçus de telle manière que les surfaces en contact avec les matières premières, les intermédiaires ou les substances actives, n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou d'autres critères établis.

5.12 Les équipements de production doivent uniquement être utilisés dans leurs limites opératoires qualifiées.

5.13 Les équipements principaux (par exemple, les réacteurs, les réservoirs de stockage) et les tuyauteries fixes utilisés pour la production d'un intermédiaire ou d'une substance active doivent être identifiés de manière appropriée.

5.14 Aucune substance utilisée pour la mise en oeuvre d'un équipement, comme les lubrifiants ou les fluides caloporteurs, ne doit entrer en contact avec les intermédiaires ou les substances actives si elle peut altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères. Tout écart à ce principe doit être évalué, afin de s'assurer qu'il n'a pas d'effet préjudiciable sur l'utilisation de la matière en contact. Des lubrifiants ou des huiles de qualité alimentaire doivent être utilisés à chaque fois que cela est possible.

5.15 Des équipements fermés ou confinés doivent être utilisés chaque fois que cela est nécessaire. Lorsqu'un équipement ouvert est utilisé, ou qu'un équipement est ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour minimiser le risque de contamination.

5.16 Des plans maintenus à jour doivent être disponibles pour les équipements et les installations critiques (par exemple, plan de l'instrumentation et des utilités).

5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

5.20 Des plans et des procédures (incluant l'attribution des responsabilités) doivent être établis pour la maintenance préventive des équipements.

5.21 Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :

- l'attribution des responsabilités pour le nettoyage des équipements ;
- les plannings de nettoyage avec, si nécessaire, les plannings de désinfection ;

- une description complète des méthodes et des matières utilisées, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements ;
- le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ;
- les instructions pour l'élimination ou l'oblitération de l'identification du lot précédent ;
- les instructions pour la protection des équipements propres contre la contamination avant leur usage ;
- l'inspection de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si cela est possible et ;
- le cas échéant a détermination du temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du procédé et le nettoyage des équipements.

5.22 Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés, et si nécessaire, désinfectés ou stérilisés afin d'éviter la contamination ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.

5.23 Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une campagne de production de lots successifs du même intermédiaire ou de la même substance active, il doit être nettoyé à intervalles appropriés pour éviter l'accumulation et le report de contaminants (par exemple, des produits de dégradation ou un niveau indésirable de micro-organismes).

5.24 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.

5.25 Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés.

5.26 Les équipements doivent être identifiés par des moyens appropriés quant à leur contenu et leur statut de propreté.

5.3. Étalonnage

5.30 Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires ou des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi.

5.31 Les étalonnages des appareils doivent être réalisés en utilisant des standards de référence raccordés à des standards certifiés lorsqu'ils existent.

5.32 Les enregistrements de ces étalonnages doivent être conservés.

5.33 Le statut en cours de l'étalonnage des équipements critiques doit être connu et vérifiable.

5.34 Les instruments non conformes à leurs critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.

5.35 Les écarts constatés aux valeurs d'étalonnage approuvées des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête, afin de déterminer si cela a pu avoir un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives fabriqués en utilisant ces instruments depuis leur dernier étalonnage conforme

5.4. Systèmes informatisés

5.40 Les systèmes informatisés concernés par les BPF doivent être validés. L'importance et l'étendue de la validation dépendent de la variété, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.

5.41 Une qualification d'installation et une qualification opérationnelle appropriées doivent apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des tâches prévues.

5.42 Les logiciels du commerce qui ont déjà été qualifiés ne demandent pas le même niveau de vérification. Lorsqu'un système existant n'a pas été validé lors de son installation, une validation rétrospective peut être réalisée si la documentation appropriée est disponible.

5.43 Les systèmes informatisés doivent avoir des moyens de contrôle suffisants afin d'empêcher tout accès ou toute modification de données sans autorisation. Des contrôles doivent exister pour éviter l'omission de données (par exemple, coupure du système et données non enregistrées). Toute modification effectuée sur les données doit être enregistrée avec les données écrasées, le moment où cela a été effectué et l'auteur de la modification

5.44 Des procédures écrites doivent être disponibles pour l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.

5.45 En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.

5.46 Les incidents en rapport avec les systèmes informatisés qui pourraient affecter la qualité des intermédiaires ou des substances actives, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats des contrôles, doivent être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.

5.47 Les modifications d'un système informatisé doivent être réalisées selon une procédure de modification et doivent être formellement autorisées, documentées et testées. Des enregistrements de toutes les modifications doivent être conservés, y compris les modifications et les mises à jour réalisées sur le matériel et sur les logiciels ainsi que sur tout autre élément critique du système. Ces enregistrements doivent démontrer que le système est maintenu sous un statut validé.

5.48 Lorsque des pannes ou des défaillances du système peuvent entraîner une perte définitive des enregistrements, un système de sauvegarde doit être en place. Une solution de protection des données doit être en place pour tous les systèmes informatisés.

5.49 Les données peuvent être enregistrées par un second dispositif en plus du système informatisé lui-même.

6. Documentation et enregistrements

6.1. Système documentaire et spécifications

6.10 Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. De tels documents peuvent exister sur papier ou sous forme électronique.

6.11 L'émission, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent être conservés avec l'historique de ces révisions.

6.12 Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés (par exemple, l'historique des rapports de développement, les rapports d'industrialisation, les rapports de transfert de technologie, les rapports de validation, l'enregistrement des formations, les dossiers de fabrication, de contrôle et de distribution). La durée de conservation de ces documents doit être spécifiée.

6.13 Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins 3 ans après la distribution complète du lot.

6.14 Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données saisies doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine.

6.15 Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements, qui sont détenus en d'autres endroits et peuvent être rapidement retrouvés par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables.

6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme, soit d'originaux ou de copies conformes, telles que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents originaux. Lorsque des techniques de réduction telles que les microfilms ou l'enregistrement

électronique sont utilisées, des équipements de restitution appropriés et des moyens de d'impression de copies papier doivent être facilement disponibles.

6.17 Des spécifications doivent être établies et documentées pour les matières premières, les intermédiaires (si nécessaire), les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. De plus, des spécifications peuvent être nécessaires pour certaines autres matières, telles que les adjuvants de procédés, les joints d'étanchéité, ou d'autres matières utilisées lors de la production des intermédiaires ou des substances actives qui pourraient avoir un impact critique sur leur qualité. Des critères d'acceptation doivent être établis et documentés pour les contrôles en cours de procédé.

6.18 Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées authentiques et sécurisées.

6.2. Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements

6.20 Les enregistrements de l'utilisation, du nettoyage, de la désinfection et / ou de la stérilisation et de l'entretien des principaux équipements, doivent mentionner la date, l'heure (si nécessaire), le produit et le numéro de chaque lot fabriqué avec ces équipements, ainsi que la personne ayant réalisé le nettoyage ou l'entretien.

6.21 Lorsqu'un équipement est dédié à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active, il n'est pas nécessaire d'établir un document spécifique pour cet appareil si la traçabilité de l'enchaînement des lots d'intermédiaire ou de la substance active est assurée. Dans le cas d'utilisation d'équipements dédiés, les enregistrements de nettoyage, d'entretien et d'utilisation, peuvent être intégrés aux dossiers de lots ou conservés séparément.

6.3. Enregistrements relatifs aux matières premières, intermédiaires, substances actives, articles de conditionnement et d'étiquetage

6.30 Des enregistrements relatifs aux composants et aux articles utilisés doivent être conservés comprenant :

- le nom du fabricant, l'identité et la quantité de chaque livraison pour chaque lot de matière première, d'intermédiaire ou d'article de conditionnement et d'étiquetage destinés aux substances actives ; le nom du fournisseur, le ou les numéros de contrôle du fournisseur, s'ils sont connus, ou tout autre numéro d'identification, le numéro attribué à la réception, et la date de réception ;
- les résultats de tous les contrôles et de toutes les vérifications effectuées, avec leurs conclusions ;
- les enregistrements traçant l'utilisation des matières ;
- la documentation de la vérification de la conformité aux spécifications établies pour les articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives, et ;
- la décision finale concernant les articles refusés : matières premières, intermédiaires, articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives.

6.31 Des modèles (approuvés) d'étiquettes doivent être conservés afin de les comparer aux étiquettes émises.

6.4. Instructions du dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle)

6.40 Afin d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre, des instructions doivent figurer sur un document maître pour chaque intermédiaire et substance active, être datées et signées par une personne et vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une personne de l'unité qualité.

6.41 Le dossier maître de production doit comprendre :

- le nom de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué(é) avec un code de référence identifiant le document, si cela est applicable ;
- une liste complète des matières premières et des intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment spécifiques pour identifier toute caractéristique particulière de leur qualité ;
- un état précis des quantités ou des proportions de chaque matière première ou intermédiaire à utiliser, en précisant les unités de mesure. Lorsque la quantité n'est pas fixe, le calcul pour chaque taille de lot ou pour chaque partie de la production doit être indiqué. Toute variation par rapport à ces quantités doit être mentionnée lorsque cela est justifié ;
- lieu de production et les principaux équipements utilisés ;
- les instructions détaillées de production, comprenant :
 - les séquences à suivre,
 - les limites des paramètres du procédé à respecter,
 - les instructions d'échantillonnage et de contrôle en cours de procédé, avec leurs critères d'acceptation si nécessaire,
- les durées limites pour la réalisation de chaque étape du procédé et / ou pour le procédé complet, si nécessaire, et
- les limites de rendement attendu aux étapes appropriées du procédé ou à des temps donnés du procédé ;
- si nécessaire, les indications particulières à suivre et les précautions à prendre, ou les références correspondantes ;
- les instructions de stockage de l'intermédiaire ou de la substance active pour assurer l'aptitude à leur utilisation, y compris pour les articles de conditionnement et d'étiquetage, et, si nécessaire, les conditions particulières de stockage et leurs durées limites.

6.5. Dossiers de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lots)

6.50 Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et doivent inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. Le dossier de production de lot doit être vérifié avant d'être remis afin de s'assurer qu'il s'agit de la version correcte des instructions du dossier maître de production et que la reproduction est fidèle et lisible. Lorsque le dossier de production de lot est préparé à partir d'un document différent du dossier maître, ce document doit inclure une référence au dossier maître de production en cours.

6.51 Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du

produit avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot définitif.

6.52 L'enregistrement de l'exécution complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :

- les dates, et le cas échéant, les heures ;
- l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sécheurs, les broyeurs, etc.) ;
- l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
- les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;
- tout échantillonnage effectué ;
- les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;
- les résultats des contrôles en cours de procédé et des analyses de laboratoire ;
- les rendements réels obtenus aux étapes ou moments prévus ;
- la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;
- une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;
- tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (si approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément, et ;
- les résultats des contrôles de libération.

6.53 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou les non-conformités d'un lot d'intermédiaire ou de substance active à ses spécifications. L'enquête doit s'étendre aux autres lots qui pourraient être concernés par la même non-conformité ou l'écart en question.

6.6. Enregistrements des contrôles de laboratoire

6.60 Les enregistrements des contrôles de laboratoire doivent contenir toutes les données issues de toutes les analyses réalisées pour s'assurer de la conformité aux spécifications établies et aux normes, y compris les examens et les dosages, comme suit :

- une description des échantillons reçus pour analyse, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon, et si nécessaire la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été reçu pour analyse ;
- l'énoncé ou la référence de chaque méthode d'analyse utilisée ;
- un relevé du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque contrôle tel que décrit dans la méthode ; les données ou la référence de la préparation et du contrôle des standards de référence, des réactifs et des solutions de référence ;
- un enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque analyse, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoires, correctement identifiés pour indiquer spécifiquement la matière et le lot analysés ;

- un enregistrement de tous les calculs réalisés au cours de l'analyse, où sont notamment indiqués, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
- un état de tous les résultats des analyses et de leur comparaison aux critères d'acceptation établis ;
- la signature de la personne qui a effectué chaque analyse avec la date de réalisation ;
- la date et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et que leur exactitude et leur conformité aux normes établies ont été revues.

6.61 Des enregistrements complets doivent également être conservés pour :

- toute modification apportée à une méthode analytique établie ;
- l'étalonnage périodique des instruments de laboratoire, des appareils, des sondes et des appareils d'enregistrement ;
- tous les essais de stabilité effectués sur les substances actives ;
- toutes les investigations réalisées sur les résultats non-conformes aux spécifications.

6.7. Revue des dossiers de production de lot

6.70 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la revue et l'approbation des dossiers de production et de contrôles des lots en laboratoire, y compris pour le conditionnement et l'étiquetage, afin de vérifier la conformité de l'intermédiaire ou de la substance active aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot.

6.71 Pour les étapes critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots doivent être revus et approuvés par l'unité qualité, avant la libération ou la distribution de chaque lot de substance active. Pour les étapes non critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle des lots en laboratoire peuvent être revus par le personnel de production qualifié, ou par d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité qualité.

6.72 Tout rapport relatif à un écart, une enquête, ou un résultat non-conforme aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot soit libéré.

6.73 L'unité qualité peut déléguer à l'unité de production la responsabilité et l'autorité pour libérer les intermédiaires, exceptés pour ceux qui sont expédiés hors du contrôle du fabricant.

7. Gestion des matières

7.1. Maîtrise globale

7.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les analyses et l'approbation ou le refus des matières.

7.11 Les fabricants d'intermédiaires et / ou de substances actives doivent disposer d'un système d'évaluation de leurs fournisseurs de matières critiques.

7.12 Les matières doivent être achetées selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur ou des fournisseurs approuvés par l'unité qualité.

7.13 Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus du fabricant d'intermédiaire et / ou de substance active.

7.14 Le changement de la source d'approvisionnement d'une matière première critique doit être traité selon le chapitre 13, Maîtrise des modifications.

7.2. Réception et quarantaine

7.20 Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé en interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été prélevées, examinées ou analysées si nécessaire, et libérées pour utilisation.

7.21 Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, analysées si nécessaire, et libérées. Des procédures doivent être disponibles pour éviter de décharger par erreur des matières reçues les stocks existants.

7.22 Lorsque des livraisons de vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, il convient de garantir l'absence de contamination croisée par les citernes. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :

- un certificat de lavage ;
- le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
- un audit du fournisseur.

7.23 Les grands réservoirs de stockage et leurs connexions associées, leurs lignes de remplissage et de soutirage, doivent être correctement identifiés.

7.24 Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant ou ensemble de contenants de matière (lot). Ce numéro doit être utilisé lors de l'enregistrement de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.

7.3. Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production

7.30 Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point 7.32. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, à condition que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.

7.31 L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, a minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.

7.32 Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle du fabricant, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fournisseur est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit ainsi être justifiée et documentée.

7.33 Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Les méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. La décision du nombre de contenants à prélever et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.

7.34 L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour éviter la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.

7.35 Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

7.4. Stockage

7.40 Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et les contaminations croisées.

7.41 Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.

7.42 Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.

7.43 Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, à condition que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.

7.44 Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication.

7.5. Réévaluation

7.50 Les matières doivent être réévaluées si nécessaire pour déterminer leur aptitude à être utilisées (par exemple, après un stockage prolongé ou après une exposition à la chaleur ou à l'humidité).

8. Production et contrôles en cours de procédé

8.1. Opérations de production

8.10 Les matières premières utilisées pour la production des intermédiaires et des substances actives doivent être pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'affectent pas leur aptitude à être utilisées. Les balances et les appareils de mesure doivent être d'une précision adaptée à leur utilisation prévue.

8.11 Lorsqu'une matière est fractionnée pour une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le contenant qui reçoit la matière doit être adapté et identifié de telle sorte que les informations suivantes soient disponibles :

- le nom de la matière ou de l'article et/ou son code ;
- le numéro de réception ou de contrôle ;
- le poids ou la quantité mesurée de la matière dans le nouveau contenant ;
- la date de réévaluation ou de recontrôle si nécessaire.

8.12 Les opérations critiques de pesée, de mesure, ou de fractionnement doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant leur utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier de lot pour l'intermédiaire ou la substance active prévu(e).

8.13 Toutes les autres activités critiques doivent être attestées (observées par une seconde personne) ou soumises à un contrôle équivalent.

8.14 Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du

procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés.

8.15 Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.

8.16 Le statut d'utilisation des principaux équipements doit être indiqué, soit directement sur chacun d'entre eux, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de commande informatisés, ou par d'autres moyens.

8.17 Les matières à retraiter de façon standard ou de façon spécifique doivent être gérées de manière à éviter toute utilisation non autorisée.

8.2. Durées limites

8.20 Lorsque des durées limites sont fixées dans les instructions du dossier maître de production comme indiqué au point 6.41, ces durées limites doivent être respectées pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives. Les écarts doivent être documentés et évalués. Les durées limites peuvent ne pas être adaptées lorsque le procédé vise à atteindre une valeur cible (par exemple, lors d'un ajustement de pH, lors d'une hydrogénation ou lors d'un séchage avec une spécification prédéterminée) car la fin des réactions ou des étapes de procédé est déterminée par des échantillonnages et des contrôles en cours de procédé.

8.21 Les intermédiaires conservés pour être utilisés dans des procédés ultérieurs doivent être stockés dans des conditions appropriées conservant leur aptitude à l'utilisation.

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.

8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles, peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé, et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer appropriés pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).

8.32 Les contrôles critiques en cours de procédé (et le suivi des procédés critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité (ou les unités qualité).

8.33 Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, à condition que les ajustements soient faits à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité qualité (ou les unités qualité). Toutes les analyses et leurs résultats doivent être entièrement documentés comme partie intégrante du dossier de lot.

8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'e prélèvement des matières en cours de procédé, des intermédiaires et des substances actives. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.

8.35 Le prélèvement en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour éviter la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.

8.36 Des enquêtes sur les résultats non-conformes aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé réalisés dans le but de surveiller et / ou d'ajuster le procédé.

8.4. Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives

8.40 Dans le contexte de ce guide, le mélange est défini comme le procédé combinant des matières ayant les mêmes limites de spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Le mélange en cours de procédé de fractions d'un même lot (par exemple, la récupération de plusieurs charges d'essoreuse à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison des fractions de plusieurs lots pour la suite du procédé, est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme un mélange.

8.41 Des lots dont les résultats sont non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but d'atteindre ces spécifications. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été analysé individuellement et trouvé conforme aux spécifications appropriées, avant d'être mélangé.

8.42 Les opérations de mélange acceptables sont celles qui incluent notamment :

- le mélange de petits lots pour augmenter la taille de lot ;
- le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.

8.43 Les procédés de mélange doivent être correctement maîtrisés et documentés, et le lot issu du mélange doit être, si nécessaire, analysé pour vérifier sa conformité aux spécifications établies

8.44 Le dossier de lot du procédé de mélange doit permettre d'établir la traçabilité amont vers les lots individuels introduits dans le mélange.

8.45 Lorsque les caractéristiques physiques de la substance active sont critiques (par exemple, une substance active destinée à être utilisée dans des formes orales solides ou dans des suspensions), les opérations de mélange doivent être validées pour démontrer l'homogénéité des lots mélangés. La validation doit inclure le contrôle des caractéristiques critiques de la substance active (par exemple, sa répartition granulométrique, sa densité apparente et sa densité après tassement) qui pourraient être affectées par le procédé de mélange.

8.46 Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.

8.47 La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot (ou queue de lot) le plus ancien introduit dans le mélange.

8.5. Maîtrise de la contamination

8.50 Un report de matière résiduelle sur les lots successifs d'un même intermédiaire ou d'une même substance active peut se faire à condition que cela soit maîtrisé. Des exemples sont les résidus adhérents à la paroi d'un microniseur, une couche résiduelle de cristaux humides restant dans le bol d'une essoreuse après déchargement et la vidange incomplète des fluides ou des cristaux d'une cuve de fabrication après transfert de la matière vers l'étape suivante du procédé. De tels reports d'un lot sur l'autre ne doivent pas engendrer l'accumulation de produits de dégradation ou de contamination microbiologique, qui pourraient altérer défavorablement le profil d'impuretés établi de la substance active.

8.51 Les opérations de production doivent être conduites de manière à éviter la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières.

8.52 Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions particulières doivent être prises pour éviter leur contamination.

9. Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives pharmaceutiques et des intermédiaires

9.1. Généralités

9.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et / ou le contrôle, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et d'étiquetage.

9.11 Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas.

9.12 Des enregistrements doivent être conservés pour chaque livraison d'étiquettes et d'articles de conditionnement, indiquant la réception, l'examen ou le contrôle, qu'ils aient été acceptés ou refusés.

9.2. Articles de conditionnement

9.20 Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.

9.21 Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.

9.22 Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être alors nettoyés selon des procédures documentées, et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

9.3. Emission et contrôle des étiquettes

9.30 L'accès au stock des étiquettes doit être limité au seul personnel autorisé.

9.31 Des procédures doivent être utilisées pour rapprocher les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées, et pour évaluer les écarts trouvés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. De tels écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, approuvées par l'unité qualité.

9.32 Toutes les étiquettes excédentaires portant des numéros de lot, ou d'autres indications relatives au lot, doivent être détruites. Les étiquettes retournées au stock doivent être conservées et stockées de manière à éviter toute confusion et à permettre une identification correcte.

9.33 Les étiquettes obsolètes et les étiquettes périmées doivent être détruites.

9.34 Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être maîtrisés afin de s'assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot.

9.35 Les étiquettes imprimées émises pour un lot doivent être soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications du dossier maître de production. Les résultats de ces examens doivent être documentés.

9.36 Une étiquette imprimée représentative de celles utilisées doit être incluse dans le dossier de production de lot.

9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage

9.40 Il doit exister des procédures documentées conçues pour s'assurer que les articles de conditionnement et les étiquettes corrects sont utilisés.

9.41 Les opérations d'étiquetage doivent être conçues pour éviter les confusions. Il doit exister une séparation physique ou spatiale entre les opérations mettant en œuvre d'autres intermédiaires ou substances actives.

9.42 Les étiquettes utilisées sur les contenants d'intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d'identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active.

9.43 Lorsque l'intermédiaire ou la substance active est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l'adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport, et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l'étiquette. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.

9.44 Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent être visuellement inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s'assurer que toutes les matières non requises pour les opérations de conditionnement suivantes ont été retirées. Cet examen doit être enregistré dans les dossiers de production de lot, sur le registre (cahier de route) de l'installation, ou sur un autre système de documentation.

9.45 Les intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés doivent être examinés afin de s'assurer que leurs contenants et leurs emballages ont un étiquetage correct. Cet examen doit faire partie de l'opération de conditionnement. Les résultats de cet examen doivent être enregistrés dans le dossier de production de lot ou de contrôle.

9.46 Les contenants d'intermédiaires ou de substances actives qui sont transportés hors de la maîtrise du fabricant doivent être scellés de telle manière que, si des dispositifs d'inviolabilité étaient rompus ou manquants, le destinataire soit alerté que leurs contenus peuvent avoir été altérés.

10. Stockage et distribution

10.1. Procédures d'entreposage

10.10 Des installations doivent être disponibles pour le stockage de toutes les matières dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité maîtrisée, si nécessaire). Des enregistrements de ces conditions doivent être conservés lorsqu'elles sont critiques pour la conservation des caractéristiques des matières.

10.11 A moins qu'il existe un autre système pour éviter l'utilisation accidentelle ou non autorisée de matières en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées, des zones de rangement séparées doivent être affectées pour leur stockage temporaire jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur future utilisation.

10.2. Procédures de distribution

10.20 Les substances actives et intermédiaires doivent être libérés pour distribution à des tiers seulement après leur libération par l'unité qualité. Les substances actives et les intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine vers une autre unité sous maîtrise du fabricant lorsque cela est autorisé par l'unité qualité et si des contrôles et une documentation appropriés sont en place.

10.21 Les substances actives et les intermédiaires doivent être transportés dans des conditions qui n'altèrent pas leur qualité.

10.22 Les conditions particulières de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un intermédiaire doivent être indiquées sur l'étiquette.

10.23 Le fabricant doit s'assurer que le contractant pour le transport des substances actives ou des intermédiaires a connaissance et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.

10.24 Un système doit être en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et / ou de substance active distribué pour permettre son rappel.

11. Laboratoire de contrôle

11.1. Généralités sur les contrôles

11.10 L'unité qualité indépendante doit disposer d'installations de laboratoire suffisantes.

11.11 Il doit y avoir des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières, ainsi que l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Les enregistrements de laboratoire doivent être tenus en conformité avec le point 6.6 de ce guide.

11.12 Toutes les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle doivent être scientifiquement établis et doivent être appropriés pour assurer que les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage sont conformes à des standards établis de qualité et / ou de pureté. Les

spécifications et les procédures de contrôle doivent être cohérentes avec celles contenues dans les dossiers réglementaires d'enregistrement. Il peut exister des spécifications supplémentaires à celles contenues dans ces dossiers. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle, y compris leurs modifications, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée, et être revus et approuvés par l'unité qualité.

11.13 Des spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels). Lorsque la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des seuils d'action appropriés doivent être établis et respectés pour le dénombrement des germes totaux et des germes indésirables. Lorsque la substance active a une spécification pour la teneur en endotoxines, des seuils d'actions appropriés doivent être établis et respectés.

11.14 Les contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés au moment de leur réalisation. Toute déviation aux procédures décrites ci-dessus doit être documentée et expliquée.

11.15 Tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout nouveau prélèvement et / ou recontrôle après obtention de résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée.

11.16 Les réactifs et les solutions de référence doivent être préparés et étiquetés selon des procédures écrites. Des dates limites d'utilisation doivent si nécessaire s'appliquer aux réactifs d'analyse et aux solutions de référence.

11.17 Des substances de référence primaires doivent être obtenues si nécessaire pour la fabrication des substances actives. L'origine de chaque substance de référence primaire doit être documentée. Des enregistrements du stockage et de l'utilisation de chaque substance de référence primaire selon les recommandations du fournisseur doivent être conservés. Les substances de référence primaires obtenues auprès d'une source officiellement reconnue sont normalement utilisées sans contrôle si elles sont stockées dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.

11.18 Lorsqu'une substance de référence primaire ne provient pas d'une source officiellement reconnue, une substance de référence interne doit être établie. Des contrôles appropriés doivent être réalisés afin d'établir complètement l'identité et la pureté de cette substance. Une documentation appropriée de ces analyses doit être conservée.

11.19 Des substances de référence secondaires doivent être convenablement préparées, identifiées, contrôlées, approuvées et stockées. L'aptitude à l'utilisation de chaque lot de substance de référence secondaire à utiliser doit être déterminée avant son premier usage,

par comparaison avec la substance de référence primaire. Chaque lot de substance de référence secondaire doit être périodiquement requalifié selon un protocole écrit.

11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives

11.20 Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire et de substance active, pour déterminer leur conformité aux spécifications.

11.21 Un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique issu d'un procédé de production donné et maîtrisé, doit normalement être établi pour chaque substance active. Le profil d'impuretés doit inclure l'identité ou une donnée analytique qualitative (par exemple, temps de rétention), la gamme de concentration de chaque impureté observée et la classe de chaque impureté identifiée (par exemple, impureté inorganique, impureté organique, solvant). Le profil d'impuretés dépend généralement du procédé de production et de l'origine de la substance active. Les profils d'impuretés ne sont normalement pas nécessaires pour les substances actives issues de végétaux ou de tissus animaux. Les questions relatives aux biotechnologies sont traitées dans le guide ICH Q6B.

11.22 Le profil d'impuretés doit être comparé, à intervalles appropriés, à celui décrit dans le dossier réglementaire d'enregistrement, ou comparé aux données historiques, afin de détecter tout changement sur la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements, ou du procédé de production.

11.23 Des contrôles microbiologiques appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsqu'une qualité microbiologique est spécifiée.

11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12

11.4. Certificats d'analyse

11.40 Des certificats d'analyse authentiques doivent être émis sur demande pour chaque lot d'intermédiaire ou de substance active.

11.41 L'information portée sur le certificat d'analyse doit indiquer le nom de l'intermédiaire ou de la substance active, avec si nécessaire le grade, le numéro de lot et la date de libération. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.

11.42 Le certificat doit mentionner chaque analyse réalisée selon les exigences réglementaires ou celles du client, avec les limites d'acceptation et les valeurs obtenues (si les résultats sont numériques).

11.43 Les certificats doivent être datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité et doivent mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque les analyses ont été réalisées par un tiers qui reconditionne ou retraite les intermédiaires ou les substances actives, le certificat d'analyse doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de ce tiers et faire référence au nom du fabricant d'origine.

11.44 Lorsque de nouveaux certificats sont émis par ou pour le compte d'entreprises qui reconditionnent / retraitent les substances actives, d'agents ou de courtiers, ces certificats doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a réalisé l'analyse. Ils doivent également faire référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine ainsi qu'au certificat d'origine du lot, dont une copie doit être jointe.

11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives

11.50 Un programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des substances actives, et les résultats doivent être utilisés pour confirmer que les conditions de stockage appropriées, les dates de péremption ou de recontrôle sont appropriées.

11.51 Les méthodes d'analyse utilisées pour les contrôles de stabilité doivent être validées et doivent être indicatrices de la stabilité.

11.52 Les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être stockés dans des contenants qui simulent le contenant commercialisé. Par exemple, si la substance active est commercialisée en sacs à l'intérieur de fûts en fibres, les échantillons peuvent être conditionnés dans des sacs de la même matière et dans des fûts de taille réduite en matière similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.

11.53 Normalement, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Cependant, lorsque des données d'études précédentes montrent que la substance active est présumée stable pendant au moins deux années, moins de trois lots peuvent être utilisés.

11.54 Par la suite, au moins un lot par an de la substance active fabriquée (à moins qu'aucun lot n'ait été produit dans l'année) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité, et analysé au moins annuellement pour confirmer la stabilité.

11.55 Pour les substances actives à péremption courte, les analyses doivent être faites plus fréquemment. Par exemple, pour les substances d'origine biologique ou issues des biotechnologies, et pour les autres substances actives ayant une durée de conservation inférieure ou égale à un an, les échantillons utilisés pour le contrôle de stabilité doivent être prélevés et contrôlés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalles trimestriels. Lorsque les données existantes confirment que la stabilité de la substance

active n'est pas compromise, la suppression de certains intervalles peut être envisagée (par exemple, le contrôle à 9 mois).

11.56 Le cas échéant, les conditions de stockage pour les contrôles de stabilité doivent être cohérentes avec les guides OMS sur la stabilité.

11.6. Dates de péremption et de recontrôle

11.60 Lorsqu'un intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle de la maîtrise du fabricant, et qu'une date de péremption ou une date de recontrôle lui est attribuée, les informations sur lesquelles est basée la stabilité doivent être disponibles (par exemple, données publiées, résultats des analyses).

11.61 Une date de péremption ou de recontrôle pour une substance active doit être fondée sur l'évaluation des données issues des études de stabilité. La pratique courante est d'utiliser une date de recontrôle et non pas une date de péremption.

11.62 Les toutes premières dates de péremption ou de recontrôle des substances actives peuvent être basées sur des lots de taille pilote lorsque (1) les lots pilotes sont fabriqués avec un procédé et des procédures qui simulent le procédé définitif qui sera utilisé pour les lots commerciaux et que (2) la qualité de la substance active est représentative de celle qui sera obtenue à échelle commerciale.

11.63 Un échantillon représentatif doit être prélevé avec l'objectif de pouvoir réaliser un recontrôle.

11.7. Echantillothèque

11.70 Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non pas pour de futurs contrôles de stabilité.

11.71 Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, selon la plus longues de ces deux durées. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.

11.72 Dans l'échantillothèque les échantillons doivent être stockés dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.

12. Validation

12.1. Politique de validation

12.10 La politique globale du fabricant, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.

12.11 Les paramètres et les caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :

- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
- l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
- la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.

12.12 La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

12.2. Documentation de la validation

12.20 Un protocole écrit de validation doit être établi pour définir la manière dont la validation d'un procédé donné sera conduite. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées.

12.21 Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre d'occurrences du procédé à réaliser.

12.22 Un rapport de validation renvoyant au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et donnant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.

12.23 Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée.

12.3. Qualification

12.30 Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements et des systèmes auxiliaires critiques doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

- la qualification de dessein (QD) : preuve documentée que le dessein (la conception) projeté des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adapté à l'utilisation prévue ;
- la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée, aux recommandations du fabricant et / ou aux exigences des utilisateurs ;
- la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

12.4. Approches de la validation des procédés

12.40 La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en oeuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.

12.41 Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.

12.42 La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du produit pharmaceutique final fabriqué avec cette substance active.

12.43 La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots de production successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont rarement produits, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le produit pharmaceutique final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.

12.44 Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modifications significatives de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de fabrication. Cette approche peut être utilisée lorsque :

- les caractéristiques critiques de qualité de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
- les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;
- il n'y a pas eu de défaut d'importance affectant le procédé, ou le produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes d'équipements, sans rapport avec le déroulement de routine du procédé ;
- des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante.

12.45 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période examinée, et incluent tous les lots non conformes aux spécifications, et être en nombre suffisant pour démontrer la régularité du procédé. Les échantillons de l'échantillonnage peuvent être testés pour obtenir des données pour valider rétrospectivement le procédé.

12.5. Programme de validation des procédés

12.50 Le nombre de productions à réaliser pour une validation doit dépendre de la complexité du procédé ou de l'importance des modifications du procédé considéré. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de fabrication de substance active ou des procédés de fabrication de substance active avec des temps plus longs qu'attendus). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.

12.51 Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.

12.52 La validation des procédés doit confirmer que le profil d'impuretés de chaque substance active est compris dans les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou meilleur que celui des données historiques et, le cas échéant, que le profil déterminé lors des études de développement ou sur les lots utilisés pour les études pivot cliniques et toxicologiques.

12.6. Revue périodique des systèmes validés

12.60 Les systèmes et les procédés doivent être périodiquement évalués afin de vérifier qu'ils restent dans leur état validé. Lorsqu'aucune modification significative n'a été faite sur le système ou le procédé, et qu'une revue de qualité confirme que le système ou le procédé produit régulièrement une matière conforme à ses spécifications, il n'y a normalement pas besoin de revalider.

12.7. Validation des nettoyages

12.70 Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation des nettoyages doit être orientée vers les situations ou vers les étapes des procédés dans lesquels la contamination ou l'accumulation de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active. Par exemple, il peut ne pas être nécessaire de valider les procédures de nettoyage des équipements des premières étapes de la fabrication lorsque les résidus sont éliminés lors des étapes ultérieures de purification.

12.71 La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels des équipements. Lorsque diverses substances actives ou intermédiaires sont fabriqués dans les mêmes équipements et que ces équipements sont nettoyés par le même procédé, un intermédiaire ou une substance active représentatif peut être sélectionné pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit être basée sur la solubilité et la difficulté de nettoyage, ainsi que sur le calcul des limites de résidus basées sur l'activité, la toxicité et la stabilité.

12.72 Le protocole d'une validation de nettoyage doit décrire les équipements à nettoyer, les procédures, les matières, les niveaux acceptables de nettoyage, les paramètres à surveiller et à contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également indiquer la nature des échantillons à prélever, et comment ils sont collectés et étiquetés.

12.73 L'échantillonnage doit inclure l'essuyage, le rinçage ou, si nécessaire, des méthodes alternatives (par exemple, l'extraction directe) afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes de prélèvement utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de résidus restant sur les surfaces des équipements après leur nettoyage. Le prélèvement par essuyage peut être difficile à réaliser lorsque les surfaces en contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles du fait de la conception des équipements et / ou des limites du procédé (par exemple, la surface interne des conduites et des tuyauteries de transfert, les cuves des réacteurs dotées de petits orifices pour l'introduction des matières toxiques et les petits équipements intriqués tels que les microniseurs et les microfluidiseurs).

12.74 Des méthodes analytiques validées ayant la sensibilité nécessaire pour détecter les résidus ou les contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable établi pour chaque résidu ou contaminant. Le niveau de récupération atteignable avec la méthode doit être établi. Les limites de résidus doivent être raisonnables, atteignables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nuisible à la santé. Les limites peuvent être établies sur la base de la connaissance de l'activité minimale, pharmacologique, toxicologique ou physiologique de la substance active ou de son composant le plus nuisible pour la santé.

12.75 Les études de nettoyage ou de désinfection doivent prendre en compte la contamination microbiologique et la teneur en endotoxines dans les procédés pour lesquels il est nécessaire de réduire la charge microbiologique totale ou la teneur en endotoxines de la substance active, ou pour d'autres procédés sensibles à une telle contamination (par

exemple, les substances actives non stériles utilisées pour la fabrication de produits pharmaceutiques stériles).

12.76 Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à intervalles appropriés après validation, pour s'assurer que de telles procédures sont efficaces lors de leur utilisation en fabrication de routine. La propreté des équipements peut être surveillée par des contrôles analytiques et un examen visuel, lorsque cela est réalisable. Une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par échantillonnage et / ou par analyse.

12.8. Validation des méthodes analytiques

12.80 Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit une méthode de la Pharmacopée applicable ou d'une autre référence reconnue. La performance de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.

12.81 Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.

12.82 La qualification appropriée des instruments d'analyse doit être prise en compte avant de débiter la validation des méthodes analytiques.

12.83 Des enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

13. Maîtrise des modifications

13.10 Un système formel de maîtrise des modifications doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives.

13.11 Des procédures écrites doivent décrire l'identification, la documentation, la revue appropriée et l'approbation des modifications relatives aux matières premières, spécifications, méthodes analytiques, installations, systèmes supports, équipements (y compris le matériel informatique), étapes des procédés, articles de conditionnement et d'étiquetage et logiciels.

13.12 Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées, et être revue et approuvée par l'unité qualité.

13.13 L'impact potentiel des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et selon les effets qu'elles peuvent avoir sur le procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quelles analyses complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.

13.14 Lors de la mise en oeuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les documents concernés par ces modifications ont été révisés.

13.15 Après la mise en oeuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou analysés après cette modification doit être effectuée.

13.16 L'impact possible des modifications critiques sur les dates de recontrôle ou de péremption établies doit être évalué. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent être placés dans un programme de stabilité accéléré et / ou dans un programme de suivi de la stabilité.

13.17 Les fabricants des produits pharmaceutiques existants doivent être prévenus des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

14. Refus et réutilisation des matières

14.1. Refus

14.10 Les intermédiaires et les substances actives non conformes aux spécifications établies doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine. Ces intermédiaires ou substances actives peuvent être retraités de manière standard ou spécifique comme décrit ci-dessous. La destination définitive des matières refusées doit être enregistrée.

14.2. Retraitement standard

14.20 L'introduction, en amont d'un procédé, d'un intermédiaire ou d'une substance active, non conforme aux standards ou aux spécifications, pour le/la retraiter en recommençant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi, est généralement considéré comme acceptable. Cependant, si un tel retraitement est réalisé pour la majorité des lots, il doit alors faire partie intégrante du procédé de fabrication standard.

14.21 La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est incomplète est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication. Cela n'est pas considéré comme un retraitement standard.

14.22 L'introduction d'une matière n'ayant pas réagi en amont d'un procédé et la répétition d'une réaction chimique est considérée comme un retraitement standard, à moins que cela ne fasse partie du procédé établi. Un tel retraitement doit être précédé d'une évaluation soignée, afin de s'assurer que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas affectée défavorablement, du fait de la possible formation de sous-produits ou de matières ayant trop réagi.

14.3. Retraitement spécifique (voir glossaire)

14.30 Avant de prendre la décision de retraiter spécifiquement les lots non conformes aux normes ou aux spécifications établies, une enquête sur les causes de la non-conformité doit être réalisée.

14.31 Les lots qui ont été retraités de manière spécifique doivent être soumis à une évaluation appropriée, à des analyses, à des tests de stabilité si cela est justifié, et doivent être accompagnés d'une documentation qui montre que les lots retraités de manière spécifique sont de qualité équivalente à ceux produits par le procédé original. La validation simultanée est souvent une approche adaptée à la validation des procédés de retraitement spécifique. Cela permet d'avoir un protocole qui définit le procédé de retraitement spécifique, la façon dont il sera mis en oeuvre, et les résultats attendus. S'il n'y a qu'un seul lot à retraiter de manière spécifique, un rapport doit alors être rédigé et le lot ne doit être libéré que s'il a été jugé acceptable.

14.32 Des procédures doivent prévoir de comparer le profil d'impuretés de chaque lot retraité de manière spécifique avec celui des lots fabriqués par le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques de routine sont inappropriées pour caractériser un lot retraité de manière spécifique, des méthodes supplémentaires doivent être utilisées.

14.4. Récupération des matières et des solvants

14.40 La récupération (par exemple à partir des jus mères ou des filtrats) de réactifs, d'intermédiaires, ou de substance active, est considérée comme acceptable, à condition que des procédures approuvées existent pour la récupération de ces matières et que les matières récupérées sont conformes à des spécifications appropriées à leur utilisation prévue.

14.41 Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents dans la mesure où les procédures de récupération sont maîtrisées et surveillées afin de s'assurer que les solvants sont conformes à des normes appropriées avant leur réutilisation ou avant leur mélange avec d'autres matières approuvées.

14.42 Les solvants et les réactifs récupérés peuvent être mélangés aux solvants et aux réactifs neufs si des contrôles appropriés ont montré qu'ils peuvent être utilisés dans tous les procédés de fabrication dans lesquels ils peuvent intervenir.

14.43 L'utilisation de solvants récupérés, des jus mères et des autres matières récupérées doit être documentée de manière appropriée.

14.5. Retours

14.50 Les intermédiaires et les substances actives retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.

14.51 Si les conditions dans lesquelles les intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou transportés avant ou pendant leur retour, ou, si l'aspect des contenants font douter de leur qualité, les intermédiaires ou substances actives retournés doivent être retraités de manière standard ou spécifique ou bien détruits si nécessaire.

14.52 Des enregistrements relatifs aux intermédiaires et aux substances actives retournés doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit inclure :

- le nom et l'adresse du consignataire ;
- les numéros des lots d'intermédiaires ou de substances actives retournés avec la quantité retournée ;
- la raison du retour ;
- l'utilisation ou la destruction des intermédiaires ou des substances actives retournés.

15. Réclamations et rappels

15.10 Toutes les réclamations relatives à la qualité, qu'elles soient reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite.

15.11 Les enregistrements des réclamations doivent inclure :

- le nom et l'adresse du plaignant ;
- le nom (et, si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant communiqué la réclamation ;
- la nature de la réclamation (avec le nom et le numéro de lot de la substance active) ;
- la date de réception de la réclamation ;
- la mesure prise dès la réception de la réclamation (avec la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure) ;
- toute mesure de suivi prise ;
- la réponse faite à l'auteur de la réclamation (avec la date d'envoi de la réponse) ;
- la décision définitive prise pour le lot d'intermédiaire ou de substance active.

15.12 Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en oeuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaire immédiates.

15.13 Il doit exister une procédure écrite qui définit les circonstances dans lesquelles le rappel d'un intermédiaire ou d'une substance active doit être envisagé.

15.14 La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et comment la matière rappelée doit être traitée.

15.15 Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales et nationales et / ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés.

16. Fabricants sous-traitants (incluant les laboratoires)

16.10 Tous les fabricants sous-traitants (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ce guide. Une attention particulière doit être apportée à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.

16.11 Les fabricants sous-traitants (incluant les laboratoires) doivent être évalués par le donneur d'ordre afin de s'assurer de la conformité aux BPF des opérations spécifiques réalisées sur les sites des sous-traitants.

16.12 Il doit exister un contrat écrit et approuvé, ou un agrément formel entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, qui définit en détail les responsabilités de chaque partie relativement au respect des BPF, y compris les mesures de qualité.

16.13 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer la conformité aux BPF des installations du sous-traitant.

16.14 Lorsque la sous-traitance est permise, le contractant ne doit transférer à une tierce partie aucun des travaux qui lui ont été confiés par contrat, sans une évaluation et une approbation préalable de ces dispositions par le donneur d'ordre.

16.15 Les enregistrements des fabrications et des contrôles de laboratoire doivent être conservés sur le site où les activités sont réalisées et être facilement disponibles.

16.16 Les modifications de procédé, d'équipement, de méthodes d'analyse, de spécifications ou d'autres exigences contractuelles, ne doivent pas être faites sans que le donneur d'ordre en soit informé et approuve ces modifications.

17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs

17.1. Domaine d'application

17.10 Ce chapitre s'applique à toute partie autre que le fabricant d'origine qui peut faire le commerce et / ou acheter, reconditionner, ré-étiqueter, manipuler, distribuer ou stocker une substance active ou un intermédiaire.

17.11 Tous les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs doivent se conformer aux BPF définies dans ce guide.

17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués

17.20 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs doivent maintenir une traçabilité complète des substances actives et des intermédiaires qu'ils distribuent. Les documents qui doivent être conservés et être disponibles incluent :

- l'identité du fabricant d'origine ;
- l'adresse du fabricant d'origine ;
- les ordres d'achat ;
- les connaissements (lettres de transport) ;
- les documents de réception ;
- le nom ou la dénomination de la substance active ou de l'intermédiaire ;
- le numéro de lot du fabricant ;
- les documents de transport et de distribution ;
- tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine ;
- la date de péremption ou de recontrôle.

17.3. Management de la qualité

17.30 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs doivent établir, documenter et mettre en oeuvre un système efficace de management de la qualité, tel que prévu au chapitre 2.

17.4. Reconditionnement, ré-étiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires

17.40 Le reconditionnement, le ré-étiquetage et la détention des substances actives et des intermédiaires doivent être réalisés dans des conditions BPF, telles que stipulées dans ce guide, afin d'éviter les confusions et la perte d'identité ou de pureté des substances actives ou des intermédiaires.

17.41 Le reconditionnement doit être réalisé dans des conditions d'environnement appropriées afin d'éviter les contaminations et les contaminations croisées.

17.5. Stabilité

17.50 Des études de stabilité pour justifier les dates de péremption ou de recontrôle établies doivent être réalisées lorsque la substance active ou l'intermédiaire est reconditionné dans un contenant de type différent de celui utilisé par le fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire.

17.6. Transmission de l'information

17.60 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et ré-étiqueteurs doivent transmettre au client toutes les informations relatives à la qualité et à la réglementation qui leurs sont communiquées par le fabricant de substance active ou

d'intermédiaire, et inversement transmettre celles qui leurs sont communiquées par le client au fabricant de substance active ou d'intermédiaire.

17.61 L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le reconditionneur ou le ré-étiqueteur qui fournit la substance active ou l'intermédiaire au client doit lui communiquer le nom du fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire d'origine et le (ou les) numéro(s) du (ou des) lot(s) fourni(s).

17.62 L'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire à la demande des autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés, selon le lien juridique qui existe entre les agents autorisés et le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire. (dans ce contexte "autorisés" signifie autorisés par le fabricant).

17.63 Les exigences du point 11.4, spécifiques aux certificats d'analyse, doivent être respectées.

17.7. Traitement des réclamations et des rappels

17.70 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver les enregistrements des réclamations et des rappels, tel qu'indiqué dans le chapitre 15, pour toutes les réclamations et tous les rappels portés à leur connaissance.

17.71 Lorsque la situation le justifie, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent examiner la réclamation avec le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, afin de déterminer si une action doit être ultérieurement engagée, soit auprès des autres clients qui ont reçu cette substance active ou cet intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit auprès des deux. Une enquête sur la cause de la réclamation ou du rappel doit être menée et documentée par la partie appropriée.

17.72 Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, l'enregistrement conservé par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doit inclure toute réponse reçue du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire (comprenant la date et les renseignements communiqués).

17.8. Traitement des retours

17.80 Les retours doivent être traités comme indiqué au point 14.52. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver la documentation relative aux substances actives et aux intermédiaires retournés.

18. Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation

18.1. Généralités

18.10 Le chapitre 18 a pour but d'aborder les contrôles spécifiques des substances actives ou des intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation, utilisant des organismes naturels ou recombinants, et qui n'ont pas été pris en compte de manière adaptée dans les précédents chapitres. Il n'a pas pour objectif d'être un chapitre autonome. En général, les principes des BPF des autres chapitres de ce document s'appliquent. Il faut noter que les principes de la fermentation dans les procédés "classiques" pour la production de petites molécules et dans les procédés utilisant les organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et / ou de polypeptides sont les mêmes, bien que le niveau de contrôle diffère. Lorsque cela est pertinent, ce chapitre mentionnera ces différences. En général, le niveau de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour la production de protéines et de polypeptides est plus élevé que celui des procédés de fermentation classiques.

18.11 Le terme "procédé biotechnologique" (biotech) se rapporte à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été générés ou modifiés par la technique de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes ou par une autre technologie, afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par des procédés de biotechnologie sont normalement composées de substances de haut poids moléculaire, telles que les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des dispositions spécifiques sont données dans ce chapitre. Certaines substances actives de bas poids moléculaire, telles que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines, et les hydrates de carbone, peuvent également être produites par la technique de l'ADN recombinant. Le niveau de contrôle pour ces familles de substances actives est similaire à celui de la fermentation classique.

18.12 Le terme "fermentation classique" se rapporte aux procédés utilisant des microorganismes existants dans la nature et / ou modifiés par des méthodes conventionnelles (par exemple, l'irradiation ou la mutagénèse chimique) afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par "fermentation classique" sont normalement des produits de bas poids moléculaire tels que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines et les hydrates de carbone.

18.13 La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en oeuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. Il faut noter qu'il peut y avoir des étapes supplémentaires du procédé telles que des modifications physico-chimiques, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et / ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires.

18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à toutes les étapes de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Bien que les dispositions de ce guide ne débutent qu'à l'étape de culture / fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la gestion d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles de procédé appropriés. Ce guide couvre la culture / fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule.

18.15 Des équipements et des contrôles d'environnement appropriés doivent être utilisés pour minimiser le risque de contamination. Les critères d'acceptation pour la qualité de l'environnement et la fréquence des contrôles doivent dépendre de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, fermés ou confinés).

18.16 En général, les contrôles du procédé doivent prendre en compte :

- la maintenance de la banque de cellules de travail (si nécessaire) ;
- l'inoculation correcte et le développement de la culture ;
- la maîtrise des paramètres critiques de fonctionnement pendant la fermentation / culture cellulaire ;
- la surveillance du procédé pendant la croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de cultures cellulaires) et si nécessaire de la productivité ;
- les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants des milieux de culture, tout en protégeant l'intermédiaire ou la substance active de la contamination (particulièrement lorsqu'elle est de nature microbiologique) et d'une perte de qualité ;
- la surveillance de la biocharge et, si besoin est, du niveau d'endotoxines aux étapes appropriées de la production ;
- les aspects de sécurité virale tels que décrits dans le guide ICF Q5A de l'ICH.

18.17 Lorsque cela est nécessaire, l'élimination des composants des milieux de culture, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés inhérentes au procédé, des impuretés liées au produit et des contaminants doit être démontrée.

18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements

18.20 L'accès aux banques de cellules doit être limité au personnel autorisé.

18.21 Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir leur viabilité et éviter leur contamination.

18.22 Les enregistrements de l'utilisation des ampoules extraites des banques de cellules et des conditions de stockage doivent être conservés.

18.23 Si nécessaire, les banques de cellules doivent être périodiquement contrôlées afin de vérifier leur aptitude à être utilisées.

18.24 Pour une description plus complète des banques de cellules, il convient de se référer au guide Q5D de l'ICH: *Qualité des produits biotechnologiques – Caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques / biologiques*.

18.3. Culture cellulaire / Fermentation

18.30 Lorsque qu'il est nécessaire d'ajouter aseptiquement des substrats cellulaires, des milieux de culture, des milieux tampons et des gaz, des systèmes clos ou confinés doivent si possible être utilisés. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ultérieurs ou additions (milieux de culture, milieux tampons) sont réalisés dans des récipients ouverts, il doit y avoir des contrôles et des procédures en place pour minimiser le risque de contamination.

18.31 Lorsque la qualité de la substance active peut être affectée par une contamination microbienne, les manipulations utilisant des récipients ouverts doivent être réalisées sous un poste de sécurité microbiologique ou dans un environnement contrôlé équivalent.

18.32 Le personnel doit être habillé de manière appropriée et doit prendre des précautions spéciales en manipulant les cultures.

18.33 Les paramètres critiques de fonctionnement (par exemple, la température, le pH, le taux d'agitation, l'addition des gaz, la pression) doivent être surveillés pour assurer la régularité du procédé établi. La croissance des cellules, la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire), et si nécessaire, la productivité, doivent aussi être surveillés. Les paramètres critiques peuvent varier d'un procédé à un autre, et pour la fermentation classique, certains paramètres (la viabilité des cellules, par exemple) peuvent ne pas être surveillés.

18.34 Les équipements utilisés pour la culture cellulaire doivent être nettoyés et stérilisés après utilisation. Si nécessaire, les équipements utilisés pour la fermentation doivent être nettoyés, et désinfectés ou stérilisés.

18.35 Les milieux de culture doivent être stérilisés avant utilisation afin de protéger, le cas échéant, la qualité de la substance active.

18.36 Il doit y avoir des procédures appropriées en place pour détecter la contamination d'une culture et déterminer les mesures à prendre. Cela doit comprendre des procédures pour déterminer l'impact de la contamination sur le produit et celles pour décontaminer les équipements et les rendre aptes à être utilisés pour la fabrication des lots ultérieurs. Les organismes étrangers observés pendant les procédés de fermentation doivent être identifiés si nécessaire, et les conséquences de leur présence sur la qualité du produit doivent être évaluées, au besoin. Les résultats de telles évaluations doivent être pris en compte lors de la décision de mise à disposition du produit.

18.37 Les enregistrements des cas de contamination doivent être conservés.

18.38 Les équipements non dédiés (multi-produits) peuvent nécessiter des contrôles supplémentaires après leur nettoyage entre les campagnes de produits afin de minimiser le risque de contamination croisée.

18.4. Récolte, isolement et purification

18.40 Les étapes de récolte, soit pour éliminer les cellules ou les composants cellulaires, soit pour collecter les composants cellulaires après dislocation des cellules, doivent être réalisées dans des équipements et dans des zones conçus pour minimiser le risque de contamination.

18.41 Les procédures de récolte et de purification qui éliminent ou inactivent l'organisme producteur, les débris cellulaires, les composants des milieux (tout en minimisant la dégradation, la contamination et la perte de qualité), doivent être adaptées afin de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante.

18.42 Tous les équipements doivent être convenablement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés après utilisation. Plusieurs lots peuvent être produits successivement sans nettoyage lorsque la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.

18.43 Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification doit être réalisée dans des conditions d'environnement aptes à préserver la qualité du produit.

18.44 Des précautions supplémentaires, telles que l'utilisation de résines chromatographiques dédiées ou des contrôles supplémentaires, peuvent s'avérer nécessaires lorsque les équipements sont utilisés pour plusieurs produits.

18.5. Etapes d'élimination / d'inactivation virale

18.50 Pour une information plus spécifique il convient de se référer au guide Q5A de l'ICH (*Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*)

18.51 Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes critiques pour certains procédés et doivent être réalisées dans les limites de leurs paramètres validés.

18.52 Des précautions appropriées doivent être prises pour éviter une contamination virale potentielle entre les étapes avant inactivation et les étapes post-inactivation par élimination ou destruction des virus. C'est pourquoi, les procédés en milieu ouvert doivent être réalisés dans des zones qui sont séparées des autres procédés et qui ont des unités de traitement d'air séparées.

18.53 Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Cependant, si le même équipement doit être utilisé, il doit être nettoyé de manière appropriée et décontaminé avant réutilisation. Des précautions particulières doivent

être prises afin d'éviter le transport potentiel de virus (par exemple par l'équipement ou par l'environnement) provenant des étapes précédentes.

19. Substances actives utilisées en essais cliniques

19.1. Généralités

19.10 Les contrôles décrits dans les chapitres précédents de ces bonnes pratiques ne sont pas tous appropriés pour la fabrication d'une nouvelle substance active utilisée en recherche lors de sa phase de développement. Le présent chapitre 19 prévoit des dispositions uniquement utilisables dans ces circonstances.

19.11 Les contrôles utilisés dans la fabrication d'une substance active utilisée dans des essais cliniques doivent être cohérents avec l'étape de développement du produit pharmaceutique incorporant la substance active. Le procédé et les procédures de contrôle doivent être flexibles, de manière à permettre les modifications au fur et à mesure de l'acquisition de la connaissance du procédé et de la progression des essais depuis la phase pré-clinique jusqu'aux phases d'essais cliniques. Dès que le développement du produit pharmaceutique atteint l'étape où la substance active est produite pour une utilisation dans les produits pharmaceutiques pour essais cliniques, les fabricants doivent s'assurer que les substances actives sont fabriquées dans des installations adaptées, avec des procédures appropriées de production et de contrôle assurant la qualité de la substance active.

19.2. Qualité

19.20 Des concepts de BPF appropriés s'appliquent à la production des substances actives utilisées lors d'essais cliniques avec un mécanisme adapté pour l'approbation de chaque lot.

19.21 Une unité (ou des unités) qualité indépendante(s) de la production doit(vent) être mise en place pour l'approbation ou le refus de chaque lot de la substance active utilisée dans des essais cliniques.

19.22 Certains contrôles habituellement réalisés par l'unité qualité peuvent être réalisés par d'autres unités organisationnelles.

19.23 Les mesures de la qualité doivent inclure un système de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des substances actives.

19.24 Les problèmes relatifs au procédé et à la qualité doivent être évalués.

19.25 L'étiquetage des substances actives prévues pour être utilisées dans des essais cliniques doit être contrôlé de manière appropriée et doit identifier la matière comme étant destinée à une utilisation pour essais cliniques.

19.3. Equipements et installations

19.30 Pendant toutes les phases du développement clinique incluant l'utilisation d'installations ou de laboratoires à petite échelle pour fabriquer les lots des substances actives pour essais cliniques, des procédures doivent être en place pour s'assurer que les équipements sont étalonnés, propres et aptes à leur utilisation prévue.

19.31 Des procédures pour l'utilisation des installations doivent garantir que les matières sont manipulées de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée.

19.4. Contrôle des matières premières

19.40 Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par des analyses, ou reçues avec une analyse du fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire.

19.41 Dans certains cas, l'aptitude d'une matière première à être utilisée peut être déterminée avant son utilisation sur la base de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (par exemple, par un contrôle en cours) plutôt que par contrôle analytique seul.

19.5. Production

19.50 La production des substances actives utilisées en essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lot, ou par d'autres moyens appropriés. Ces documents doivent inclure l'information sur l'utilisation des matières en production, sur les équipements, les procédés, et les observations scientifiques.

19.51 Les rendements attendus peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux fixés pour les procédés de lots commerciaux. Des enquêtes à la suite de variations de rendement ne sont pas nécessairement exigées.

19.6. Validation

19.60 La validation des procédés pour la production des substances actives pour essais cliniques est normalement inappropriée lorsqu'un seul lot est produit, ou lorsque les modifications du procédé pendant le développement de la substance active rendent la reproduction d'un lot difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, si nécessaire, de la qualification des équipements, garantit la qualité de la substance active pendant sa phase de développement.

19.61 La validation des procédés doit être conduite en conformité avec le chapitre 12 lorsque les lots sont produits pour un usage commercial, même dans le cas d'une production de lots à échelle pilote ou réduite.

19.7. Modifications

19.70 Des modifications sont prévisibles pendant le développement au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances et de l'augmentation d'échelle de la production. Toute modification dans la production, les spécifications ou les procédures de contrôle doit être convenablement enregistrée.

19.8. Contrôle en laboratoire

19.80 Bien que les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot de substance active pour essais cliniques puissent ne pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.

19.81 Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'interruption ou l'arrêt définitif d'une demande d'essais.

19.82 L'attribution d'une date de péremption ou de recontrôle telle que définie au point 11.6 s'applique aux substances actives existantes utilisées en essais cliniques. Le point 11.6 ne s'applique pas aux toutes premières étapes des essais cliniques d'une nouvelle substance active.

19.9. Documentation

19.90 Un système doit être en place pour garantir que l'information acquise pendant le développement et la fabrication des substances actives pour essais cliniques est documentée et disponible.

19.91 Le développement et la mise en oeuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot de substance active pour essais cliniques doivent être documentés de manière appropriée.

19.92 Un système de conservation des enregistrements de production et de contrôle et des documents doit être utilisé. Ce système doit garantir que les enregistrements et les documents sont conservés pendant une durée appropriée après l'approbation, l'interruption ou la fin définitive d'une demande d'essais.

20. Glossaire

Adjuvants de procédé

Matières, à l'exception des solvants, utilisées comme une aide à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active et qui ne participent pas elles-mêmes à une réaction chimique ou biologique (par exemple, adjuvant de filtration, charbon actif etc.).

Article de conditionnement

Tout matériel ou contenant destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité (AQ)

L'ensemble de toutes les dispositions prises avec pour objectif de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que les systèmes qualité sont maintenus.

Biocharge

Nombre et nature des microorganismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières de base, les matières premières de départ de la substance active, les intermédiaires et les substances actives. L'existence d'une biocharge 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 retrouvés.

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 intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, le prélèvement, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

Contamination croisée

Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.

Contrôle de la qualité (CQ)

Contrôle ou analyse de la conformité aux spécifications.

Contrôle de procédé

Voir contrôle en cours de procédé

Contrôle en cours de procédé

Vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation

Limites numériques, plages de valeurs, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

Critique

Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou valeur appropriée qui doivent être maintenus à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications.

Date de péremption

Date apposée sur le contenant et/ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.

Date de recontrôle

Date à laquelle une matière doit être réexaminée afin de s'assurer qu'elle est encore apte à son usage.

Ecart

Dérive ou déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Etalonnage

Démonstration qu'un instrument ou qu'un appareil particulier fournit des résultats à l'intérieur de limites spécifiées par comparaison avec ceux fournis par une référence ou un standard de référence traçable sur une plage de mesures appropriée.

Fabricant sous-traitant

Fabricant réalisant sous contrat certaines opérations de fabrication pour le compte du fabricant d'origine (donneur d'ordre).

Fabrication

Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré-étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

Impureté

Tout composant présent dans un intermédiaire ou une substance active et qui n'est pas l'entité désirée.

Intermédiaire

Matière produite pendant les étapes de production d'une substance active qui subira ensuite des modifications moléculaires supplémentaires ou des purifications avant de devenir une substance active. Les intermédiaires peuvent ou non être isolés. (Note : ce guide concerne uniquement les intermédiaires produits après le point défini par le fabricant comme étant celui à partir duquel débute la production de la substance active).

Jus mère

Liquide résiduel qui subsiste après les procédés de cristallisation ou d'isolement. Un jus mère peut contenir des matières n'ayant pas réagi, des intermédiaires, une certaine concentration en substance active et / ou en impuretés. Il peut être utilisé dans un procédé ultérieur.

Lot

Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps donné.

Matière

Terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

Matière première

Terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Matière première de départ de la substance active

Matière première, intermédiaire, ou substance active utilisé pour la production d'une substance active et incorporé en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Les matières premières de départ de la substance active ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies.

Produit pharmaceutique final (médicament final)

Forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.

Numéro de lot

Combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Procédure

Description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production

Toutes les opérations mises en oeuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Profil d'impuretés

Description des impuretés identifiées et non identifiées présentes dans la substance active.

Protocole de validation

Plan écrit précisant comment la validation sera conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques et/ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données d'analyses à obtenir, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles et analyses.

Qualification

Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont correctement installés, fonctionnent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.

Quarantaine

Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.

Rendement attendu

Quantité de matière ou pourcentage du rendement théorique escompté, à tout stade approprié de la production, basé sur les données précédentes issues du laboratoire, du pilote ou de la fabrication.

Rendement théorique

Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, basée sur la quantité de matière qui doit être utilisée, en l'absence de toute perte ou d'erreur dans la production réelle.

Retraitement spécifique

Soumettre un intermédiaire ou une substance active qui n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, à une ou plusieurs étapes différentes de celles du procédé de fabrication établi, afin d'obtenir un intermédiaire ou une substance active de qualité acceptable (par exemple, recristallisation avec un solvant différent).

Retraitement standard

Réintroduction d'un intermédiaire ou une substance active plus en amont du procédé, même s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), faisant intégralement partie du procédé de fabrication établi. La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est inachevée est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication, et n'est pas considérée comme un retraitement standard.

Signature (signé)

Voir la définition de signé.

Signé (Signature)

Enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut être des initiales, une signature complète écrite à la main, un sceau personnel, ou une signature électronique authentifiée et sécurisée.

Solvant

Liquide organique ou inorganique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Substance active ou substance pharmaceutique

Toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d'un produit pharmaceutique et qui, lorsqu'ils sont utilisés dans la production d'un produit pharmaceutique, devient un principe actif du produit pharmaceutique. De telles substances sont destinées à délivrer une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

Spécification

Liste de contrôles ou d'analyses, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des plages, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation fixés.

Substance pharmaceutique

Voir substance active

Substance de référence primaire

Substance dont il a été démontré par un ensemble de contrôles analytiques approfondis qu'elle est une matière authentique de haute pureté. Cette substance peut être : (1) obtenue à partir d'une source officiellement reconnue, ou (2) préparée par une synthèse indépendante, ou (3) obtenue à partir d'une matière existante de la production de haute pureté, ou (4) préparée par purification supplémentaire d'une matière existante de la production.

Substance de référence secondaire

Substance de qualité et de pureté établies, tel que démontré par comparaison à une substance de référence primaire, utilisée comme substance de référence pour les analyses de routine en laboratoire.

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

Un procédé ou une opération intégrée au moyen d'un système informatique.

Unité qualité

Unité organisationnelle indépendante de la production qui exerce à la fois les responsabilités de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Elle peut être organisée sous la forme d'unités AQ et CQ séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, selon la taille et la structure de l'organisation.

Validation

Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés

Notes générales :

Explications complémentaires

2.1.1 Le but de cette clause est de rappeler que la direction du fabricant de substance active a la responsabilité de s'assurer qu'un système de gestion de la qualité est établi et que tous les employés sont instruits de leurs rôles et de leurs responsabilités dans l'obtention de la qualité de la (des) substance(s) active(s) fabriquées.

2.3. Le but de cette clause est de définir les rôles et les responsabilités liées aux activités de fabrication et, en particulier, que ces responsabilités ne sont pas déléguées à des personnes ne faisant pas partie du département de la fabrication ou à des personnes extérieures à l'entreprise.

5.2.1. Cette clause demande à ce qu'une procédure écrite relative à l'entretien des équipements soit établie. Il est important que cette procédure comprenne les points suivants:

- qui est responsable de la coordination des activités d'entretien des équipements (généralement la direction de la fabrication ou la direction de l'ingénierie) ;
- une instruction pour qu'un plan d'entretien préventif des équipements soit disponible (un guide utile est le guide de l'ISPE : Good Practice Guide : Maintenance. May 2009)
- un rappel de la nécessité de suivre les procédures de gestion des modifications lorsque des modifications, des remplacements ou d'autres activités inhabituelles sont effectuées.

7.1.2 Il est souhaitable que les fournisseurs de matières critiques fassent l'objet d'audits sur site dans le cadre du programme de qualification des fournisseurs du fabricant.

7.2.1. Il est souhaitable qu'à réception, et avant de les accepter, les réipients ou groupes de réipients de matière soient visuellement examinés pour vérifier que leur étiquetage est correct, en particulier la correspondance entre le nom apposé par le fournisseur et le nom utilisé en interne par le fabricant. Si ces noms sont différents, les deux dénominations doivent être enregistrées et vérifiées en utilisant une liste d'équivalence des noms et revérifiées par une personne possédant une qualification scientifique.

7.3.1. Cette clause demande qu'au moins un test soit effectué pour vérifier l'identité de chaque lot de matière reçue. Il convient de préciser que dans de nombreux cas un seul test d'identification est insuffisant, ceci dépendant de plusieurs facteurs dont le niveau de qualification du fournisseur.

11.7.3. Il convient de préciser que les échantillons de substances actives placés dans l'échantillonnage doivent être conservés dans un conditionnement conçu pour leur conférer une protection maximale contre le vieillissement, par exemple dans des flacons de verre fermés de manière étanche.

Se reporter aux documents OMS « GTDP » et « Excipients »

Matière première de départ de la substance active

Comme mentionné dans le présent guide l'introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé de fabrication marque le commencement de l'application des exigences des BPF. La matière première de départ de la substance active doit être décrite et justifiée par le fabricant et acceptée en tant que telle par les évaluateurs. Cette justification doit être documentée et être disponible pour examen par les inspecteurs de l'OMS. L'identité et la pureté de la matière première de départ de la substance active doivent être caractérisées. De plus, la description des étapes précédant l'introduction de cette matière première de départ de la substance active qui peuvent concerner des matières premières de la synthèse doit être disponible sous forme d'un schéma de procédé. D'une manière générale les matières premières de la synthèse doivent :

- être un précurseur de synthèse d'une ou de plusieurs étapes précédant l'introduction de l'intermédiaire ;
- être une substance parfaitement caractérisée, isolée et purifiée avec une structure complètement élucidée ;

posséder une spécification définie incluant un ou plusieurs tests d'identité, des tests de dosage et des tests de détermination et de quantification des impuretés identifiées, non identifiées et des impuretés totales.

Acknowledgement

The translation of this Annex has been produced with the financial assistance of the European Union.