

LIGNE DIRECTRICE SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS VETERINAIRES AU BURUNDI

Numéro de Version	A
Projet convenu par le staff technique de la DICVA	Le 26 Avril 2026
Projet révisé par les experts	13 au 16 juillet 2026
Date de validation	17 juillet 2026
Date de révision	
Code ABREVPA	ABREVPA 01BP
Entre en vigueur	Le 28.07.2026

Table des matières

ABRÉVIATIONS	9
AVANT-PROPOS	10
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1 : SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ	21
Principe :	21
Généralités :	21
Assurance qualité	22
Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	23
Revue de la qualité des produits (RQP)	25
GESTION DES RISQUES DE QUALITÉ.....	26
CHAPITRE 2 : PERSONNEL	27
Principe :	27
Généralités :	27
Personnel clé	27
Formation	30
CHAPITRE 3 : ASSAINISSEMENT ET HYGIÈNE	32
Principe :	32
Général :	32
Personnel	32
Locaux	33
Équipement et appareil.....	33
CHAPITRE 4 : LOCAUX	34
Principe :	34
Généralités :	34
Zones de stockage	35
Zones de pesée	36
Zones de production	36
Zones de contrôle qualité	37
CHAPITRE 5 : ÉQUIPEMENT	39
Principe :	39
Généralités :	39
CHAPITRE 6 : MATÉRIEL	41

Principe :	41
Généralités :	41
Matières de départ	41
Matières d'emballage.....	42
Produits intermédiaires et en vrac	43
Produits finis	43
Matériaux rejetés, récupérés, retraités et retravaillés	43
Produits rappelés	44
Produits retournés.....	44
Réactifs et milieux de culture.....	44
Normes de référence	44
Déchets	45
CHAPITRE 7 : DOCUMENTATION	46
Principe :	46
Généralités :	46
Documents requis.....	47
Étiquettes.....	47
Spécifications et procédures de test	47
Spécifications pour les matières de départ et d'emballage.....	48
Spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac.....	48
Spécifications pour les produits finis	49
Formules maîtresses	49
Enregistrements de traitement par lots.....	50
Registres d'emballage des lots.....	51
Procédures et dossiers	52
CHAPITRE 8 : BONNES PRATIQUES DANS LA PRODUCTION	56
Principe :	56
Généralités :	56
Prévention de la contamination croisée et de la contamination microbienne pendant la production.....	56
Fabrication de médicaments vétérinaires contenant de la pénicilline.....	57
Fabrication de prémélanges pour aliments médicamenteux	58

Fabrication d'ectoparasitiques	58
Opérations de traitement	58
Opérations d'emballage	59
CHAPITRE 9 : BONNES PRATIQUES EN MATIÈRE DE CONTRÔLE QUALITÉ	61
Principe :	61
Généralités :	61
Contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, en vrac et finis	62
Exigences d'essai : Matières premières d'emballage	63
Contrôle en cours de processus	63
Examen des dossiers de lots	64
Conservation des échantillons	64
Études de stabilité	64
CHAPITRE 10 : PRODUCTION ET ANALYSE DES CONTRATS	66
Principe :	66
Généralité :	66
Le décideur	66
Le contractant	66
Le contrat	67
CHAPITRE 11 : PLAINTES ET RAPPELS DE PRODUITS	68
Principe :	68
Plaintes	68
Rappels de produits	68
CHAPITRE 12 : AUTO-INSPECTION ET AUDITS DE QUALITÉ	70
Principe :	70
Articles pour l'auto-inspection	70
Équipe d'auto-inspection	71
Fréquence de l'auto-inspection	71
Rapport d'auto-inspection	71
Action de suivi	71
Audit qualité	71
Audits et approbation des fournisseurs	71
CHAPITRE 13 : QUALIFICATION ET VALIDATION	72

Principe :	72
PLANIFICATION DE LA VALIDATION.....	72
DOCUMENTATION.....	72
QUALIFICATION.....	73
Qualification de conception	73
Qualification de l'installation	73
Qualification opérationnelle.....	73
Qualification des performances.....	73
VALIDATION DU PROCESSUS.....	74
Validation prospective	74
Validation simultanée.....	75
Validation rétrospective	75
VALIDATION DU NETTOYAGE.....	76
CONTRÔLE DES CHANGEMENTS.....	76
REVALIDATION.....	77
CHAPITRE 14 : SYSTÈMES DE CHAUFFAGE, DE VENTILATION ET DE CLIMATISATION (CVC)	78
Principe :	78
Protection des produits et du personnel :	78
Filtration de l'air :	80
Flux d'air unidirectionnel :	80
Infiltration :	81
Contamination croisée :	81
Température et humidité relative :	82
Contrôle de la poussière	83
Protection de l'environnement :	84
Poussière d'air d'échappement :	84
Élimination des fumées	85
Systèmes Recirculation CVC.....	85
Systèmes d'air frais complets	85
Mise en service,qualification et Mise en service de la maintenance :	
86	
Calendrier des tests pour démontrer la conformité continue	88

Normes d'environnement contrôlé	89
CHAPITRE 15 : TRAITEMENT DE L'EAU	91
Principe :	91
Généralités :	91
Sources d'eau potable à usage pharmaceutique.....	91
Contaminants dans l'eau et leur élimination :	92
Stockage de l'eau :	94
Stockage à petite échelle de l'eau purifiée :	95
Conception du système d'eau :	96
Traitement de l'eau :	98
Échantillonnage et tests :	99
ANNEXES	101
ANNEXE 1 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES STÉRILES	101
Principe :	101
Généralités :	101
Sanitaire	101
Tableau 1.....	101
Fabrication de préparations stériles.....	102
Produits stérilisés en phase terminale	105
Traitement	106
Stérilisation	107
Stérilisation terminale	108
Stérilisation par la chaleur.....	108
Stérilisation par chaleur humide	109
Stérilisation par chaleur sèche.....	109
Stérilisation par radiation(irradiation).....	109
Stérilisation par gaz et fumigants.....	110
Traitement aseptique et stérilisation par filtration	111
Personnel.....	112
Locaux.....	113
Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter la contamination de l'espace situé au-dessus.....	114
Équipement	115
Finition des produits stériles	115
Contrôle de qualité.....	116

ANNEXE 2. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES	117
Principe :	117
Personnel	118
Locaux et équipements	119
Locaux	119
Équipement	121
Logements et soins pour animaux	122
Production	123
Souche mère	124
Registres de traitement des lots (protocoles) et registres de distribution	125
Assurance qualité et contrôle qualité	126
ANNEXE 3 : PRODUITS THÉRAPEUTIQUES NON STÉRILES (PRÉMÉLANGES, COMPLÉMENTS ET ADDITIFS ALIMENTAIRES BIOLOGIQUES)	128
principe	128
A.3.0 Locaux et équipements	128
A3.1 Introduction	128
A3.2 Produits thérapeutiques non stériles	128
A3.3 Produits contenant des pénicillines et autres antibiotiques hautement sensibilisants	129
A3.4 Électrolytes	129
A3.5 Huiles contre le météorisme	129
A3.6. Dispositifs intra-ruminaux à libération lente	129
A3.7 Locaux et équipements	130
A3.8 Production	130
ANNEXE 4 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PREMELANGES POUR ALIMENTS MÉDICAMENTEUX, COMPLÉMENTS ET ADDITIFS ALIMENTAIRES BIOLOGIQUES	131
Principe :	131
A4.0 Introduction Aux fins de la présente annexe,	131
A4.1 Prémélanges et suppléments Générales	131
A4.2 Bâtiments et terrains	132
A4.3. Personnel	132
A4.4. Équipement	132
A4.5 Contrôle des processus	133
A4.6. Suppléments minéraux extraits des mines.	133
A4.7 Produits microbiens et enzymatiques à alimentation directe	133

A4.8 Bâtiments et terrains.....	134
A4.9 CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS.....	135
ANNEXE 5 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES ECTOPASITICIDES VÉTÉRINAIRES	136
Principe :	136
5.0 Introduction.....	136
5.1 Généralités	137
5.2 Bâtiments et terrains.....	137
5.3. Aménagement des installations.....	138
5.4 Systèmes de décontamination du personnel.....	139
5.5. Équipements de protection individuelle et systèmes d'air respirable.....	140
A5.6. Protection de l'environnement.....	141
A5.7. Boîtiers de filtre à changement sécurisé.....	142
A5.8 Traitement des effluents.....	143
ANNEXE 6 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES	144
Principes :	144
Introduction.....	144
Zones de stockage.....	144
Documentation.....	144
Spécifications pour les matières premières.....	144

ABRÉVIATIONS

BPF	: Bonnes Pratique de fabrication
HEPA	: Haute efficacité pour les particules de l'air
CVC	: Chauffage, Ventilation et Climatisation
DCI	: Dénomination commune international
QI	: Qualification d'installation
ISO	: Norme internationale pour Standardisation
PRM	: Procédure de reconnaissance mutuelle
QO	: Qualification Opérationnelle
IP	: Inspection pharmaceutique
PQ	: Performance, Qualification
VP	: Validation des processus
ARN	: Acide ribonucléique
SOP	: Procédures opérationnelle standard
PDV	: Plan Directeur de Validation
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OMSA	: Organisation Mondiale de la Santé Animale
EUP	: Eau pour Utilisation pharmaceutique

AVANT-PROPOS

Cette ligne directrice fournit des orientations techniques actualisées sur les exigences minimales de fabrication des produits vétérinaires. Elle vise à améliorer les pratiques de fabrication des produits vétérinaires au Burundi, dans la région et à l'étranger, ainsi qu'à définir un cadre d'exigences que les fabricants doivent respecter pour la fabrication de produits destinés à être commercialisés au Burundi. Elle peut également servir d'outil de formation pour le personnel de l'industrie des produits vétérinaires, les inspecteurs des BPF et les organismes de formation.

Cette ligne directrice donne les principes et l'application des BPF, y compris les normes et/ou exigences relatives aux locaux, aux équipements, au personnel, au stockage, au système de gestion de la qualité, aux contrôles de qualité, à la documentation, aux validations, aux processus de fabrication ainsi qu'aux exigences d'emballage et d'étiquetage.

Il est donc prévu que tous les fabricants coopéreront avec l'ABREVPA pour respecter cette obligation légale en adhérant aux normes BPF et en fabriquant des produits vétérinaires de qualité acceptable.

L'ABREVPA espère que cette ligne directrice permettra d'assurer des procédures cohérentes et uniformes pour la fabrication et la documentation des produits vétérinaires, afin qu'ils répondent systématiquement aux normes de sécurité et de qualité. Néanmoins, nous accueillons avec plaisir toute nouvelle idée, opinion ou suggestion susceptible de contribuer à l'amélioration de cette ligne directrice.

DIRECTEUR GENERAL DE L'ABREVPA,



INTRODUCTION

La fabrication des produits vétérinaires comprend les opérations d'approvisionnement en matières premières, de production, de contrôle qualité, de libération, de stockage, d'expédition des produits finis et les contrôles associés. Ces opérations doivent être réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui constituent un élément essentiel d'un système complet d'assurance qualité. Le respect des BPF garantit que les produits vétérinaires sont fabriqués conformément aux normes de qualité requises pour leur usage prévu.

Afin de protéger les animaux, les humains et l'environnement contre les risques sanitaires liés à la mauvaise utilisation des produits vétérinaires et de faire face aux progrès des sciences et de la technologie des produits médicaux vétérinaires, l'ABREVPA a élaboré cette ligne directrice.

Cette ligne directrice détaille les principes des BPF que doivent respecter toutes les entreprises impliquées dans la fabrication des produits à usage vétérinaire. Elle s'adresse aux fabricants régionaux et étrangers souhaitant obtenir une autorisation de mise sur le marché au BURUNDI et constitue le fondement de l'octroi des autorisations aux fabricants de produits vétérinaires dans la région. Elle est conforme aux exigences des cadres juridiques de la communauté Est Africaine.

Le document est divisé en chapitres et annexes. Les chapitres un (1) à quinze (15) décrivent les principes, les considérations générales et les exigences relatives à la gestion de la qualité, au personnel, à l'assainissement et à l'hygiène, aux locaux, aux équipements, au matériel, à la documentation, aux bonnes pratiques de production, aux bonnes pratiques de contrôle qualité, à la production et à l'analyse sous contrat, aux réclamations et aux rappels de produits, à l'auto-inspection et aux audits qualité, à la qualification et à la validation, au système de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) et au traitement de l'eau.

L'annexe 1 (1) du document précise les exigences des BPF pour la production de médicaments vétérinaires stériles. Ces orientations supplémentaires visent à minimiser les risques de contamination microbiologique, particulaire et pyrogène lors de la fabrication de produits vétérinaires stériles.

L'annexe deux (2) décrit les exigences des BPF pour la production de produits biologiques vétérinaires. Contrairement aux produits pharmaceutiques conventionnels, normalement produits et contrôlés au moyen de techniques chimiques et physiques reproductibles, les produits biologiques sont fabriqués à partir de matières et de procédés biologiques, tels que la culture cellulaire ou l'extraction de matières issues d'organismes vivants. Ces matières et procédés présentent une variabilité inhérente, et la gamme et la nature des sous-produits de fabrication des produits biologiques sont également variables. Pour ces produits, notamment les vaccins, les hormones et les enzymes, le strict respect des BPF est recommandé à toutes les étapes de production, y compris celles de la production des principes actifs. L'annexe trois (3) décrit les exigences des BPF pour la fabrication de produits thérapeutiques non stériles (autres que les ectoparasitocides, les prémélanges, les suppléments et les additifs alimentaires biologiques), liquides, crèmes et onguents. Les liquides, crèmes et onguents peuvent être particulièrement sensibles à la contamination microbienne et autre pendant la fabrication. Par conséquent, des mesures spéciales doivent être prises pour prévenir toute contamination.

Annexe quatre (4) décrit les exigences des BPF pour la fabrication d'*aliments médicamenteux pour animaux* sous forme de mélange d'un ou plusieurs médicaments vétérinaires et d'aliments pour animaux qui sont prêts à être commercialisés et destinés à être donnés aux animaux sans autre transformation en raison de leurs propriétés curatives ou préventives ou d'autres propriétés (par exemple, diagnostic médical, restauration, correction ou modification des fonctions physiologiques chez les animaux) :

L'annexe cinq (5) décrit les exigences des BPF pour la production d'ectoparasitiques destinés à une application externe sur les animaux, qui sont des produits vétérinaires et soumis à l'autorisation de mise sur le marché. Les ectoparasitiques sont des produits appliqués en application externe sur les animaux pour lutter uniquement contre les parasites externes. Les ectoparasitiques diffèrent de la plupart des autres produits chimiques vétérinaires par la présence de substances potentiellement toxiques et généralement incompatibles avec d'autres formes de médicaments. Par conséquent, les ectoparasitiques ne doivent pas être fabriqués dans la même zone que d'autres produits chimiques vétérinaires, sauf si des précautions particulières sont prises pour éviter toute contamination croisée. Ces précautions peuvent inclure l'utilisation d'équipements dédiés, correctement séparés des autres zones de traitement ou, lorsque le même équipement doit être utilisé pour des produits incompatibles, l'application de procédures de nettoyage programmées et validées.

Annexe six (6) Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à base de plantes en raison de leur nature souvent complexe et variable, les produits à base de plantes médicinales nécessitent un contrôle particulier des matières premières, du stockage et de la transformation. La présente annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales ou préparations à base de plantes. Les exigences énoncées dans cette ligne directrice doivent être considérées comme minimales et ne visent pas à remplacer d'autres contrôles juridiques, mais plutôt à les compléter ou à les compléter.

Définitions

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans cette ligne directrice. Leur signification peut varier selon le contexte.

Limite d'action :

Signifie des critères établis, nécessitant un suivi immédiat et des mesures correctives en cas de dépassement.

Substance pharmaceutique active(SA) :

Désigne toute substance ou mélange de substances destiné à être utilisé dans la

fabrication d'une forme pharmaceutique et qui, une fois utilisée, devient un ingrédient actif de cette forme pharmaceutique. Ces substances sont destinées à exercer une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à modifier la structure et le fonctionnement de l'organisme.

Sas à air : Désigne un espace clos muni de deux portes ou plus, interposé entre deux ou plusieurs pièces, par exemple de classes de propreté différentes, afin de réguler la circulation d'air entre ces

pièces lorsqu'il est nécessaire d'y accéder. Un sas est conçu pour être utilisé soit par des personnes, soit par des marchandises et/ou des équipements.

Limite d'alerte :

Signifie des critères établis donnant un avertissement précoce d'une dérive potentielle par rapport aux conditions normales qui ne constituent pas nécessairement un motif de mesure corrective définitive mais qui nécessitent une enquête de suivi.

Tel que construit :

Signifie un état dans lequel l'installation est complète avec tous les services connectés et fonctionnels mais sans équipement de production, matériaux ou personnel présent.

Au repos :

Signifie un état dans lequel l'installation est complète avec l'équipement installé et fonctionnant d'une manière convenue par le client et le fournisseur, mais sans personnel présent.

Personne autorisée :

Désigne une personne reconnue par l'Autorité comme ayant la responsabilité de s'assurer que chaque lot de produit fini a été fabriqué, testé et approuvé pour la libération conformément à la Loi.

Lot (ou lot) :

Désigne une quantité définie de matière première, de matières d'emballage ou de produit transformé en un seul procédé ou une série de procédés, de manière à obtenir une homogénéité attendue. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en plusieurs sous-lots, qui sont ensuite rassemblés pour former un lot final homogène. En cas de stérilisation terminale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. En production continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité recherchée.

La taille du lot peut être définie soit comme une quantité fixe, soit comme la quantité produite dans un intervalle de temps fixe.

Numéro de lot (ou numéro de lot) :

Désigne une combinaison distinctive de chiffres et/ou de lettres qui identifie un lot sur les étiquettes, ses dossiers de lot et les certificats d'analyse correspondants, etc.

Enregistrements de lots :

Désigne l'ensemble des documents associés à la fabrication d'un lot de produits en vrac ou de produits finis. Ils fournissent l'historique de chaque lot et toutes les circonstances relatives à la qualité du produit final.

Produit-en vrac :

Désigne tout produit ayant franchi toutes les étapes de transformation jusqu'à, mais sans l'inclure, l'emballage final.

Étalonnage :

Désigne un ensemble d'opérations établissant, dans des conditions spécifiées, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou un système de mesure (notamment de pesée), d'enregistrement et de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérialisée, et les valeurs connues correspondantes d'un étalon de référence. Il convient d'établir des limites d'acceptation des résultats de mesure.

Contrôle des changements

Désigne un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les modifications proposées ou effectives susceptibles d'affecter le statut validé des installations, systèmes, équipements ou processus. L'objectif est de déterminer la nécessité d'une action pour garantir et documenter le maintien du système dans un état validé.

Zone propre :

Désigne une zone avec un contrôle environnemental défini de la contamination particulaire et microbienne, construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, la génération et la rétention de contaminants dans la zone.

Validation du nettoyage :

Signifie une preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira un équipement adapté au traitement des médicaments vétérinaires.

Mise en service :

Processus documenté de vérification de l'installation des équipements et des systèmes conformément aux spécifications, de leur mise en service et de leur bon fonctionnement. La mise en service a lieu à la fin des travaux, mais avant la validation.

Validation simultanée :

Validation des moyens réalisée lors de la production courante de produits destinés à la vente.

Consignation (ou livraison) :

Quantité de produits pharmaceutiques fabriqués et livrés en une seule fois en réponse à une demande ou une commande particulière. Un envoi peut comprendre un ou plusieurs emballages ou contenants et contenir des matières appartenant à plusieurs lots.

Endiguement:

Désigne un procédé ou un dispositif permettant de contenir un produit, de la poussière ou des contaminants dans une zone, les empêchant de s'échapper vers une autre zone.

Contamination:

Signifie l'introduction non désirée d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matières étrangères, dans ou sur une matière première ou un intermédiaire pendant la production, l'échantillonnage, l'emballage ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

Opération critique :

Désigne une opération dans le processus de fabrication qui peut entraîner une variation de la qualité du produit pharmaceutique.

Paramètre ou composant critique :

Désigne un paramètre de traitement (tel que la température ou l'humidité) qui affecte la qualité d'un produit, ou un composant pouvant avoir un impact direct sur la qualité du produit.

Contamination croisée :

Désigne la contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit pendant la production.

État de conception :

Désigne une condition liée à la plage ou à la précision spécifiée d'une variable contrôlée utilisée par le concepteur comme base pour déterminer les exigences de performance d'un système conçu.

Qualification de conception (DQ) :

Signifie une vérification documentée que la conception proposée des installations, des systèmes et des équipements est adaptée à l'usage prévu.

Produit fini :

Désigne la forme posologique finie qui a subi toutes les étapes de fabrication, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Contrôle en cours de fabrication :

Désigne les contrôles effectués en cours de production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus pour garantir la conformité du produit à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou des équipements peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Qualification d'installation (QI) :

Signifie une vérification documentée que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Produit intermédiaire:

Désigne un produit partiellement transformé qui doit subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit en vrac.

Voie parentérale à grand volume :

Désigne des solutions stériles destinées à l'application parentérale avec un volume de 100 ml ou plus dans un récipient de la forme posologique finie.

Fabrication:

Désigne l'achat de matières et de produits, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage et la distribution de produits pharmaceutiques, ainsi que les contrôles associés.

Fabricant:

Désigne une entreprise qui effectue des opérations telles que la production, l'emballage, le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage de produits pharmaceutiques.

Autorisation de mise sur le marché (licence de produit, certificat d'enregistrement) :

Désigne un document juridique émis par l'autorité compétente en matière de régulation des médicaments vétérinaires qui établit la composition et la formulation détaillées du produit ainsi que la pharmacopée ou d'autres spécifications reconnues de ses ingrédients et du produit final lui-même, et comprend des détails sur l'emballage, l'étiquetage et la durée de conservation.

Formule maîtresse :

Désigne un document ou un ensemble de documents spécifiant les matières premières avec leurs quantités et les composants d'emballage, ainsi qu'une description des procédures et précautions nécessaires pour produire une quantité spécifiée d'un produit fini ainsi que les instructions de traitement, y compris les contrôles en cours de fabrication.

Enregistrement principal :

Désigne un document ou un ensemble de documents servant de base à la documentation du lot (dossier de lot vierge).

Aliments médicamenteux :

Désigne tout mélange d'un ou plusieurs médicaments vétérinaires et d'aliments pour animaux qui est prêt à être commercialisé et destiné à être donné aux animaux sans autre transformation en raison de ses propriétés curatives ou préventives ou d'autres propriétés en tant que médicament.

Paramètre ou composant non critique :

Désigne un paramètre ou un composant de traitement au sein d'un système où le fonctionnement, le contact, le contrôle des données, l'alarme ou la panne aura un impact indirect ou aucun impact sur la qualité du produit.

Plage de fonctionnement :

Désigne une gamme de paramètres critiques validés dans lesquels des produits acceptables peuvent être fabriqués.

État de fonctionnement :

Condition relative à la réalisation des essais de classification des locaux avec le processus normal de production avec l'équipement en fonctionnement et le personnel normal présent dans le local.

Qualification opérationnelle (QO) :

Signifie une vérification documentée que les installations, les systèmes et l'équipement, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans toutes les plages de fonctionnement prévues.

Conditionnement:

Remplissage et étiquetage d'un produit en vrac pour le transformer en produit fini. Le remplissage d'un produit stérile dans des conditions aseptiques ou d'un produit destiné à une stérilisation terminale n'est normalement pas considéré comme faisant partie de l'emballage.

Matières d'emballage:

Désigne toute matière, y compris les imprimés, utilisé dans l'emballage d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion de tout emballage extérieur utilisé pour le transport ou l'expédition. Les matières d'emballage sont qualifiées de primaires ou de secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le produit.

Qualification de performance (QP)

Signifie une vérification documentée que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont connectés, peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode de processus approuvée et des spécifications du produit.

Produit pharmaceutique :

Désigne toute matière ou tout produit destiné à l'usage humain ou vétérinaire, présenté sous sa forme posologique finale ou comme matière première destinée à être utilisée dans une telle forme posologique, qui est soumise au contrôle de la législation pharmaceutique de l'État exportateur et/ou de l'État importateur.

Prémélange pour aliments médicamenteux :

Désigne tout médicament vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

Cascade de pression :

Désigne un processus par lequel l'air circule d'une zone maintenue à la pression la plus élevée vers une autre zone à une pression plus basse.

Validation du processus :

La preuve documentée que le processus, exploité dans le cadre de paramètres établis, peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un médicament répondant à ses spécifications et attributs de qualité prédéterminés.

Production: Désigne toutes les opérations impliquées dans la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières, en passant par le traitement, l'emballage et le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage, jusqu'à l'achèvement du produit fini.

Validation prospective :

La validation des moyens est effectuée au cours de la phase de développement au moyen d'une analyse des risques du processus de production décomposée en étapes individuelles ; celles-ci sont ensuite évaluées sur la base de l'expérience passée pour déterminer si elles conduisent à des situations critiques.

Qualification:

Action de prouver que des locaux, des systèmes et des équipements fonctionnent correctement et produisent les résultats escomptés. Le sens du terme « validation » est parfois élargi au concept de qualification.

Quarantaine :

Désigne le statut des matières premières ou de conditionnement, des produits intermédiaires ou des produits en vrac ou finis isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision sur leur libération, leur rejet ou leur retraitement.

Réconciliation :

Signifie une comparaison entre la quantité théorique et la quantité réelle.

Récupération :

Introduction de tout ou partie de lots précédents (ou de solvants et produits similaires redistillés) de la qualité requise dans un autre lot à un stade défini de la fabrication. Cela comprend l'élimination des impuretés des déchets pour obtenir une substance pure ou la récupération des matières usagées pour une utilisation distincte.

Humidité relative :

Rapport entre la pression de vapeur d'eau réelle de l'air et sa pression de vapeur d'eau saturée à la même température, exprimé en pourcentage. Plus simplement, il s'agit du rapport entre la masse d'humidité de l'air et sa masse à 100 % de saturation en eau, à une température donnée.

Retraitement :

Soumettre tout ou partie d'un lot de médicament en cours de fabrication, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique final en vrac) ou d'un produit en vrac d'un lot unique à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison d'un non-respect des spécifications prédéterminées. Les procédures de retraitement sont parfois envisagées comme nécessaires pour les médicaments biologiques et, dans ce cas, sont validées et préapprouvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Validation rétrospective :

Signifie l'examen de l'expérience passée de production en supposant que la composition, les procédures et l'équipement restent inchangés.

Revalidation :

Signifie la répétition de la validation du processus pour fournir l'assurance que les modifications apportées au processus/équipement conformément aux procédures de contrôle des modifications n'affectent pas négativement les caractéristiques du processus et la qualité du produit.

Remaniement :

Signifie soumettre un produit intermédiaire en cours de fabrication ou en vrac (produit biologique final en vrac) ou le produit final d'un lot unique à un procédé de fabrication alternatif en raison d'un non-respect des spécifications prédéterminées. Une reprise de fabrication est un événement imprévu et n'est pas préapprouvée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Analyse des risques :

Désigne une méthode permettant d'évaluer et de caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou d'un processus.

Espace autonome :

Désigne des locaux assurant une séparation complète et totale de tous les aspects d'une opération, y compris les déplacements du personnel et des équipements, avec des procédures, des contrôles et une surveillance bien établis. Cela comprend des barrières physiques ainsi que des systèmes de traitement d'air distincts, mais n'implique pas nécessairement deux bâtiments distincts.

Expédition/ :

Signifie l'assemblage, l'emballage pour l'expédition et l'envoi des médicaments commandés pour les essais cliniques.

Produit simulé :

Matières dont les caractéristiques physiques et, si possible, chimiques (par exemple, viscosité, granulométrie, pH, etc.) du produit validé sont très proches. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être satisfaites par un lot de produit placebo.

Spécification :

Liste d'exigences détaillées auxquelles doivent se conformer les produits ou matières utilisés ou obtenus lors de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Procédure opérationnelle standard (SOP) :

Désigne une procédure écrite autorisée donnant des instructions pour la réalisation d'opérations qui ne sont pas nécessairement spécifiques à un produit ou à une matière donnée (par exemple, utilisation, entretien et nettoyage d'équipements ; validation ; nettoyage des locaux et contrôle environnemental ; échantillonnage et inspection). Certaines procédures opérationnelles standard (SOP) peuvent être utilisées pour compléter la documentation de production des lots et des pièces maîtresses spécifiques à un produit.

Matière première :

Désigne toute substance d'une qualité définie utilisée dans la production d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion des matières d'emballage.

Flux d'air unidirectionnel :

Désigne un écoulement d'air rectifié sur toute la section transversale d'une zone propre, avec une vitesse constante et des lignes de courant approximativement parallèles (voir aussi écoulement turbulent). (Les normes modernes ne font plus référence à l'écoulement laminaire, mais ont adopté le terme d'écoulement unidirectionnel.)

Plan directeur de validation (PDV) :

Désigne un document de haut niveau qui établit un plan de validation global pour l'ensemble du projet et qui est utilisé comme guide par l'équipe de projet pour la planification des ressources et des aspects techniques (également appelé plan directeur de qualification).

Validation :

Signifie l'action de prouver, conformément aux principes des BPF, que toute procédure, tout processus, tout équipement, tout matériel, toute activité ou tout système conduit aux résultats escomptés (voir aussi qualification).

Médicament vétérinaire :

Désigne toute substance ou combinaison de substances ayant un but thérapeutique, prophylactique ou diagnostique, ou destinée à modifier des fonctions physiologiques, et présentée sous une forme posologique adaptée à l'administration aux animaux.

Pire des cas :

Désigne une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites et circonstances de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures opératoires standard, qui présentent le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé par rapport aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement une défaillance du procédé.

CHAPITRE 1 : SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ

Principe :

Un système de gestion de la qualité doit être élaboré et mis en œuvre afin d'atteindre les politiques et objectifs fixés. Il doit définir la structure organisationnelle, les fonctions, les responsabilités, les procédures, les instructions, les processus et les ressources nécessaires à la mise en œuvre du système de management de la qualité, en tenant compte de la taille et de la complexité des activités de l'industrie.

Lors de la fabrication de médicaments vétérinaires, l'objectif et l'orientation généraux de l'organisation en matière de qualité doivent figurer parmi les principaux objectifs de l'établissement, comme indiqué dans la politique qualité. La réalisation de cet objectif relève de la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents services et à tous les niveaux de l'industrie, ainsi que de ses fournisseurs et distributeurs.

Le fabricant de médicaments vétérinaires doit assumer la responsabilité de la qualité des produits afin de garantir qu'ils sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils sont conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de l'autorisation d'essai clinique et qu'ils ne mettent pas les animaux et les consommateurs de produits d'origine animale en danger en raison d'une sécurité, d'une qualité ou d'une efficacité inadéquates.

Pour atteindre l'objectif qualité de manière fiable, un système d'assurance qualité complet, intégrant les BPF et donc le contrôle qualité, doit être correctement mis en œuvre et être entièrement documenté. Son efficacité doit être surveillée. Tous les éléments du système d'assurance qualité doivent être dotés de ressources humaines compétentes et de locaux, d'équipements et d'installations adaptés et suffisants.

Les concepts fondamentaux de l'assurance qualité, des BPF et du contrôle qualité sont des aspects interdépendants de la gestion de la qualité. Ils sont décrits ici afin de souligner leur lien et leur importance fondamentale pour la production et le contrôle des médicaments vétérinaires. Au sein d'une organisation, l'assurance qualité est un outil de gestion. Dans les situations contractuelles, elle sert également à instaurer la confiance envers le fournisseur.

Généralités :

1.1 Les fabricants de médicaments vétérinaires et des vaccins doivent disposer d'une politique de qualité documentée décrivant l'intention générale en matière de qualité.

1.2 Les fabricants doivent instituer et mettre en œuvre un système de gestion de la qualité qui comprend :

1.2.1 Une infrastructure ou un système de qualité approprié englobant la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources.

1.2.2 Actions systématiques nécessaires pour garantir une confiance adéquate que le produit et la documentation satisferont aux exigences données en matière de qualité.

Assurance qualité

1.3 L'assurance qualité est un concept large qui couvre tous les aspects qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle regroupe l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments vétérinaires présentent la qualité requise pour leur usage prévu. L'assurance qualité intègre donc les BPF et d'autres facteurs, y compris ceux qui ne sont pas couverts par cette ligne directrice, tels que la conception et le développement des produits.

1.4 Le système d'assurance qualité approprié à la fabrication de médicaments vétérinaires doit garantir que :

1.4.1 Les médicaments vétérinaires sont conçus et développés de manière à tenir compte des exigences des BPF, des BPL et des BPC.

1.4.2 Les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées par écrit et les exigences BPF sont adoptées.

1.4.3 Les responsabilités managériales sont clairement précisées dans les descriptions de poste et exercées.

1.4.4 Des dispositions sont prises pour la fabrication, la fourniture et l'utilisation des matières de départ et d'emballage appropriés.

1.4.5 Des processus doivent être mis en place pour assurer la gestion des activités externalisées.

1.4.6 Tous les contrôles nécessaires sur les matières premières, les produits intermédiaires et les produits en vrac ainsi que d'autres contrôles, étalonnages et validations en cours de fabrication sont effectués.

1.4.7 Le produit fini est correctement traité et contrôlé, selon les procédures définies.

1.4.8 Les médicaments vétérinaires ne sont pas vendus ou fournis avant que les personnes autorisées n'aient certifié que chaque lot de production a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation.

1.4.9 Des dispositions satisfaisantes doivent être prises pour garantir que les médicaments vétérinaires sont stockés par le fabricant, distribués et ensuite manipulés de manière à ce que leur qualité soit maintenue tout au long de leur durée de conservation.

1.4.10 Il existe une procédure d'auto-inspection et/ou d'audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et l'applicabilité du système d'assurance qualité.

1.4.11 Les écarts sont rapidement signalés, étudiés et enregistrés. Un système des actions correctives et préventives (CAPA) doit être mis en place pour identifier les causes profondes, mettre en œuvre des mesures correctives et préventives, et vérifier l'efficacité des actions entreprises.

1.4.12 Il existe un système d'approbation des modifications pouvant avoir un impact sur la qualité du produit.

1.4.13 Des évaluations régulières de la qualité des médicaments vétérinaires doivent être réalisées dans le but de vérifier la cohérence du processus et d'assurer son amélioration continue.

1.4.14 Les revues de direction périodiques, impliquant la direction générale, doivent évaluer les indicateurs clés de performance qualité (par exemple, les tendances en matière d'écart et de CAPA, les constatations d'audit, les inspections externes, les indicateurs de contrôle des modifications). Les résultats des revues doivent être documentés et favoriser l'amélioration continue des processus, de l'allocation des ressources et de la planification stratégique.

1.4.15 Un système formel de gestion des risques qualité (GRQ) doit être intégré à tous les processus pertinents (par exemple, contrôle des modifications, gestion des écarts, mise en production) afin d'identifier, d'évaluer et de maîtriser les risques potentiels. Cela implique l'utilisation systématique d'outils d'évaluation des risques (par exemple, AMDEC) et la documentation des méthodes d'atténuation ou de communication des risques.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

1.5 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent la partie de l'assurance qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière constante conformément aux normes de qualité appropriées à leur utilisation prévue et aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/des essais cliniques et des spécifications du produit. Les BPF visent à réduire les risques, principalement de deux types : la contamination croisée (par des contaminants inattendus) et les confusions dues à l'apposition de fausses étiquettes sur les contenants. Il est exigé que :

1.5.1 Tous les processus de fabrication sont clairement définis, systématiquement examinés à la lumière de l'expérience et démontrés comme étant capables de fabriquer de manière constante des médicaments vétérinaires de la qualité requise et conformes à leurs spécifications.

1.5.2 La qualification et la validation sont effectuées le cas échéant.

1.5.3 Toutes les ressources nécessaires sont fournies, notamment :

1.5.3.1. Personnel qualifié et formé de manière appropriée.

1.5.3.2 Des locaux et des espaces adéquats ;

1.5.3.3. Des équipements et services adaptés ;

1.5.3.4. Matières, contenants et étiquettes appropriés

1.5.3.5. Procédures et instructions approuvées.

1.5.3.6. Stockage et transport adaptés.

1.5.3.7 Personnel, laboratoires et équipements adéquats pour les contrôles en cours de fabrication.

1.5.4 Les instructions et les procédures sont rédigées dans un langage clair et sans ambiguïté, spécifiquement applicable aux installations fournies.

1.5.5 Les procédures sont exécutées correctement et le personnel est formé pour exécuter correctement les procédures.

1.5.6 Des enregistrements sont effectués (manuellement et/ou à l'aide d'instruments d'enregistrement) pendant le processus de fabrication pour montrer que toutes les étapes requises par les procédures et instructions définies ont effectivement été suivies et que la quantité et la

1.6.6 Aucun lot de produit ne doit être mis en vente ou fourni avant la certification par la ou les personnes autorisées qu'il est conforme aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

1.6.7 Des échantillons de référence suffisants de matières premières et de produits de départ sont conservés pour permettre un examen ultérieur du produit si nécessaire et que le produit soit conservé dans son emballage final, à moins que des emballages exceptionnellement grands ne soient produits.

Revue de la qualité des produits (RQP)

1.7 Les fabricants doivent procéder à des contrôles qualité réguliers, périodiques ou continus de tous leurs produits, y compris ceux destinés à l'exportation, afin de vérifier la cohérence du processus existant et la pertinence des spécifications actuelles, tant pour les matières premières que pour les produits finis, afin de mettre en évidence les tendances et d'identifier les améliorations possibles pour les produits et les processus. Ces contrôles doivent normalement être effectués et documentés chaque année, en tenant compte des contrôles précédents, et doivent inclure au moins :

1.7.1 Examen des matières premières et des matières d'emballage utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources.

1.7.2 Un examen des contrôles critiques en cours de processus et des résultats du produit fini.

1.7.3 Un examen de tous les lots qui ne répondaient pas aux spécifications établies et leur enquête.

1.7.4 Un examen de tous les écarts ou non-conformités significatifs, des enquêtes associées et de l'efficacité des mesures correctives et préventives qui en résultent.

1.7.5 Un examen de tous les changements apportés aux processus ou aux méthodes d'analyse.

1.7.6 Un examen des variations de dossiers soumises, accordées ou refusées.

1.7.7 Un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité et de toute tendance défavorable.

1.7.8 Un examen de tous les retours, plaintes et rappels liés à la qualité et des enquêtes menées à ce moment-là.

1.7.9 Un examen de l'adéquation de toute autre mesure corrective antérieure ; actions sur le produit, le processus ou l'équipement.

1.7.10 Pour les nouveaux dossiers et les variations des dossiers, une revue des engagements post-commercialisation.

1.7.11 Un examen de tous les accords contractuels tels que définis au chapitre 10 pour s'assurer qu'ils sont à jour.

1.7.12 Le fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'ils sont différents, doivent évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives, voire une revalidation, doivent être prises. Les motifs de ces mesures correctives doivent être documentés.

1.7.13 Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produit, par exemple formes galéniques solides, formes galéniques liquides ou produits stériles, lorsque cela est

qualité du produit sont conformes aux attentes ; tout écart significatif est entièrement enregistré et étudié.

1.5.7 Les enregistrements relatifs à la fabrication et à la distribution, qui permettent de retracer l'historique complet d'un lot, sont conservés sous une forme compréhensible et accessible ;

1.5.8 Le stockage et la distribution appropriés du médicament vétérinaire minimisent tout risque pour sa qualité.

1.5.9 Tout écart significatif est entièrement enregistré, étudié dans le but de déterminer la cause profonde et de mettre en œuvre des mesures correctives et préventives appropriées. Les enquêtes doivent utiliser les principes de gestion des risques de qualité.

1.5.10 Un système est disponible pour rappeler tout lot de produit de la vente ou de l'approvisionnement.

1.5.11 Les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de qualité sont étudiées et des mesures appropriées sont prises à l'égard des produits défectueux pour éviter qu'ils ne se reproduisent.

1.5.12 Le fabricant doit mettre en place un système d'auto-inspections internes périodiques. Un rapport doit être établi à l'issue de chaque auto-inspection. Des mesures correctives et préventives doivent être définies et mises en œuvre.

Contrôle de la qualité (CQ)

1.6 Le contrôle de la qualité est la partie des bonnes pratiques de fabrication qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, les tests et l'organisation, la documentation et les procédures de libération qui garantissent que les tests nécessaires et pertinents sont effectivement effectués et que les matières ne sont pas libérées pour utilisation, ni les produits libérés pour la vente ou la fourniture, jusqu'à ce que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Les exigences de base du contrôle qualité sont les suivantes :

1.6.1 Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures approuvées doivent être disponibles pour l'échantillonnage, l'inspection et le test des matières premières, des matières d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des conditions environnementales à des fins de BPF.

1.6.2 Des échantillons de matières premières, de matières d'emballage, de produits intermédiaires, de produits en vrac et de produits finis sont prélevés par du personnel agréé et selon des méthodes approuvées par le service de contrôle qualité.

1.6.3 Les méthodes d'essai doivent être bien documentées et validées/vérfifiées.

1.6.4 Des enregistrements doivent être effectués, manuellement ou à l'aide d'instruments d'enregistrement, afin de démontrer que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'essai requises ont été réalisées. Tout écart est intégralement consigné et examiné.

1.6.5 Les produits finis contiennent des ingrédients conformes à la composition qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, sont de la pureté requise et sont enfermés dans leur récipient approprié et correctement étiquetés.

scientifiquement justifié. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant, un accord technique doit être conclu entre les différentes parties définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation de la revue de qualité. La personne autorisée responsable de la certification finale du lot, en collaboration avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, doit s'assurer que la revue de qualité est réalisée dans les délais et avec exactitude.

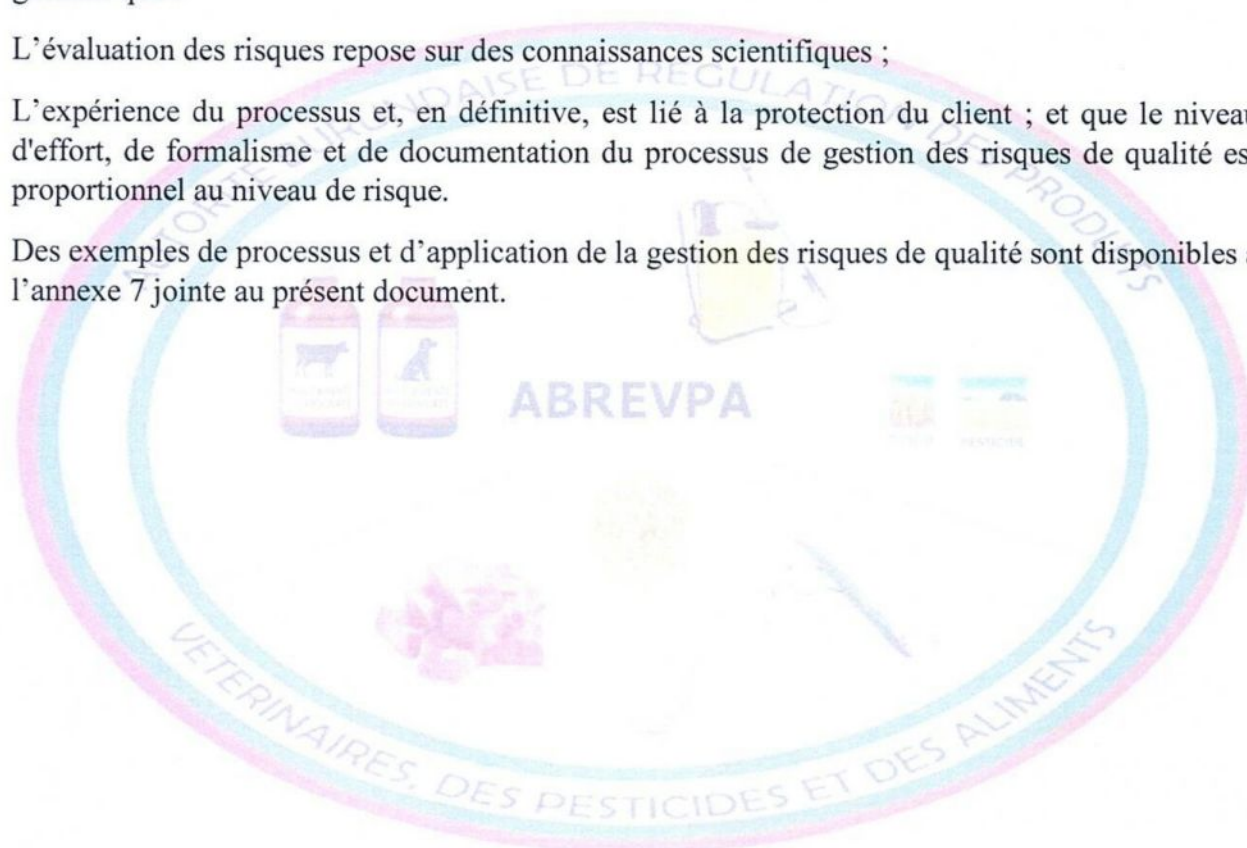
GESTION DES RISQUES DE QUALITÉ

1.7.14 La gestion des risques de qualité est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'analyse des risques pour la qualité d'un produit vétérinaire. Elle peut être appliquée de manière proactive ou rétrospective. Le système de gestion des risques de qualité doit garantir que :

L'évaluation des risques repose sur des connaissances scientifiques ;

L'expérience du processus et, en définitive, est lié à la protection du client ; et que le niveau d'effort, de formalisme et de documentation du processus de gestion des risques de qualité est proportionnel au niveau de risque.

Des exemples de processus et d'application de la gestion des risques de qualité sont disponibles à l'annexe 7 jointe au présent document.



CHAPITRE 2 : PERSONNEL

Principe :

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance qualité satisfaisant, ainsi que la fabrication et le contrôle corrects des produits et principes actifs, reposent sur le personnel. C'est pourquoi le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et formé en nombre suffisant pour réaliser toutes les tâches qui lui incombent. L'ensemble du personnel doit être sensibilisé aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication qui le concernent et bénéficier d'une formation initiale et continue, incluant des consignes d'hygiène adaptées à ses besoins. Les responsabilités individuelles doivent être clairement définies et comprises par les personnes concernées, et consignées par écrit.

Généralités :

2.1 Le fabricant doit disposer d'un personnel suffisant, possédant les qualifications et l'expérience nécessaires. Les responsabilités confiées à une seule personne ne doivent pas être trop importantes pour compromettre la qualité.

2.2 Le fabricant doit disposer d'un organigramme indiquant les noms des principaux membres du personnel, ainsi que leurs domaines de responsabilité et leurs hiérarchies. Les tâches spécifiques de chaque membre du personnel responsable doivent être consignées par écrit et l'autorité nécessaire pour s'acquitter de ses responsabilités doit être garantie. Leurs tâches peuvent être déléguées à des personnes désignées possédant un niveau de qualification satisfaisant, et ces délégations doivent être enregistrées. Il ne doit y avoir aucune lacune ni aucun chevauchement inexpliqué dans les responsabilités du personnel chargé de l'application des BPF.

2.3 Tout le personnel doit être conscient des principes des BPF qui le concernent et bénéficier d'une formation initiale et continue, incluant des consignes d'hygiène adaptées à ses besoins. Il doit être motivé à contribuer à l'établissement et au maintien de normes de qualité élevées.

2.4 Le personnel doit être protégé contre une éventuelle infection par les agents biologiques utilisés lors de la fabrication. Dans le cas d'agents biologiques connus pour provoquer des maladies chez l'homme, des mesures adéquates doivent être prises pour prévenir l'infection du personnel travaillant avec ces agents ou avec des animaux de laboratoire. Le cas échéant, le personnel doit être vacciné et soumis à un examen médical.

2.5 Des mesures doivent être prises pour empêcher toute personne non autorisée d'accéder aux zones de production, de stockage et de contrôle qualité. Le personnel ne travaillant pas dans ces zones ne doit pas les utiliser comme passage.

Personnel clé

2.6 Le personnel clé comprend le responsable de la production, le responsable du contrôle qualité et la personne autorisée. En règle générale, ces postes clés doivent être occupés par du personnel à temps plein. Les responsables de la production et du contrôle qualité doivent être indépendants. Dans les grandes organisations, il peut être nécessaire de déléguer certaines fonctions ; toutefois, la responsabilité ne peut être déléguée.

2.7 Ils doivent également posséder une expérience pratique adéquate de la fabrication et de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques. Pour acquérir cette expérience, une période préparatoire peut être requise, durant laquelle ils doivent exercer leurs fonctions sous la supervision d'un professionnel. La formation scientifique et l'expérience pratique des experts doivent leur permettre d'exercer un jugement professionnel indépendant, fondé sur l'application des principes scientifiques et la compréhension des problèmes pratiques rencontrés dans la fabrication et le contrôle qualité des produits pharmaceutiques.

2.8 Les responsables de la production et du contrôle qualité partagent généralement certaines responsabilités en matière de qualité. Celles-ci peuvent inclure, selon la réglementation nationale :

2.8.1 Autorisation de procédures écrites et d'autres documents, y compris les modifications.

2.8.2 Surveillance et contrôle de l'environnement de fabrication.

2.8.3 Hygiène industrielle.

2.8.4 Validation de procédés et étalonnage d'appareils d'analyse.

2.8.5 Formation, incluant l'application et les principes de l'assurance qualité.

2.8.6 Agrément et suivi des fournisseurs des matières .

2.8.7 Agrément et suivi des fabricants sous contrat.

2.8.8 Désignation et suivi des conditions de stockage des matières et produits.

2.8.9 Performance et évaluation des contrôles en cours de fabrication.

2.8.10 Conservation des dossiers.

2.8.11 Suivi du respect des exigences BPF ;

2.8.12 Enquête d'inspection et prélèvement d'échantillons pour surveiller les facteurs susceptibles d'affecter la qualité du produit.

2.9 Le chef de production a généralement les responsabilités suivantes :

2.9.1 Assurer que les produits sont fabriqués et stockés conformément à la documentation appropriée pour obtenir la qualité requise ;

2.9.2 Approuver les instructions relatives aux opérations de production, y compris les contrôles en cours de fabrication, et veiller à leur stricte application ;

2.9.3 S'assurer que les dossiers de production sont évalués et signés par une personne désignée ;

2.9.4 Vérifier l'entretien du service, des locaux et du matériel ;

2.9.5 Veiller à ce que les validations de processus et les étalonnages appropriés des équipements de contrôle soient effectués et enregistrés et que les rapports soient mis à disposition ;

2.9.6 Assurer que la formation initiale et continue requise du personnel de production soit réalisée et adaptée en fonction des besoins.

2.10 Le responsable du contrôle qualité a généralement les responsabilités suivantes :

2.11 Approuver ou rejeter les matières premières, les matières d'emballage et les produits intermédiaires, en vrac et finis en fonction de leurs spécifications :

2.11.1 Pour évaluer les enregistrements de lots ;

2.11.2 Pour garantir que tous les tests nécessaires sont effectués ;

2.11.3 Approuver les instructions d'échantillonnage, les spécifications, les méthodes d'essai et d'autres procédures de contrôle de la qualité ;

2.11.4 Approuver et contrôler les analyses réalisées sous contrat ;

2.11.5 Vérifier l'entretien du service, des locaux et du matériel ;

2.11.6 Veiller à ce que les validations appropriées, y compris celles des procédures analytiques, et les étalonnages des équipements de contrôle soient effectués ;

2.11.7 Assurer que la formation initiale et continue requise du personnel de contrôle qualité soit réalisée et adaptée en fonction des besoins.

2.11.8 La personne autorisée est responsable du respect des exigences techniques ou réglementaires liées à la qualité des produits finis et de l'approbation de la mise en vente du produit fini.

2.12 La personne autorisée sera également impliquée dans d'autres activités, notamment:

2.12.1 Mise en œuvre (et, si nécessaire, mise en place) du système qualité.

2.12.2 Participation à l'élaboration de la manuelle qualité de l'entreprise ;

2.12.3 Supervision des audits internes ou auto-inspections réguliers ;

2.12.4 Supervision du département de contrôle qualité ;

2.12.5 Participation à l'audit externe (audit fournisseur) ;

2.12.6 Participation à des programmes de validation.

2.13 La fonction d'approbation de la libération d'un lot fini ou d'un produit peut être déléguée à une personne désignée, possédant les qualifications et l'expérience appropriées, qui libérera le produit conformément à une procédure approuvée. Cette approbation est généralement assurée par l'assurance qualité au moyen d'une revue de lot.

2.14 La personne chargée d'approuver un lot en vue de sa libération doit toujours s'assurer que les exigences suivantes ont été respectées :

2.14.1 Les conditions d'autorisation de mise sur le marché et d'autorisation de fabrication du produit sont remplies pour le lot concerné ;

2.14.2 Les principaux procédés de fabrication et de test ont été validés, même s'ils sont différents ;

2.14.3 Tous les contrôles et essais nécessaires ont été effectués en tenant compte des conditions de production et des registres de fabrication ;

2.14.4 Tout changement ou écart prévu dans la fabrication ou le contrôle qualité a été notifié conformément à un système derapportage bien défini avant la commercialisation du produit. De tels changements peuvent nécessiter une notification et une approbation de l'autorité de régulation pharmaceutique ;

2.14.5 Tout échantillonnage, inspection, test et contrôle supplémentaire a été effectué ou initié, selon le cas, pour couvrir les changements et les écarts prévus ;

2.14.6 Toute la documentation nécessaire à la production et au contrôle de la qualité a été complétée et approuvée par des superviseurs formés dans les disciplines appropriées ;

2.14.7 Des audits appropriés, des auto-inspections et des contrôles ponctuels sont effectués par un personnel expérimenté et formé ;

2.14.8 L'approbation a été donnée par le responsable du contrôle qualité ;

2.14.9 Tous les facteurs pertinents ont été pris en compte, y compris ceux qui ne sont pas spécifiquement associés au lot de sortie directement examiné (par exemple, la subdivision des lots de sortie à partir d'une entrée commune, les facteurs associés aux cycles de production continus).

2.15 Un registre des signatures et initiales du personnel doit être tenu. Les entrées doivent être mises à jour à intervalles réguliers et les enregistrements précédents archivés.

2.16 Tous les employés doivent être informés et encouragés à signaler à leur supérieur immédiat toute condition (relative à l'usine, à l'équipement ou au personnel) qu'ils considèrent comme susceptible d'avoir un effet négatif sur les produits.

Formation

2.17 Le fabricant doit assurer une formation conforme à un programme écrit à tout le personnel dont les fonctions le conduisent dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle qualité (y compris le personnel technique, de maintenance et de nettoyage) et à tout autre personnel dont les activités pourraient affecter la qualité du produit.

2.18 Les programmes de formation doivent être adaptés aux besoins identifiés du personnel et approuvés par le responsable de la production ou de la qualité, selon le cas. Leur efficacité doit être contrôlée.

2.19 Les programmes de formation doivent inclure une formation initiale aux principes fondamentaux des BPF. Une formation continue doit également être dispensée, notamment sur les modifications des procédés et procédures de fabrication. Ces formations doivent être évaluées. Plus précisément, elles doivent aborder le concept d'assurance qualité, ainsi que les aspects pertinents de l'assainissement et de l'hygiène personnelle, et leur efficacité pratique doit être évaluée périodiquement. Des registres de formation retraçant toutes les activités de formation internes et externes entreprises par chaque individu doivent être conservés.

2.20 Le personnel travaillant dans des zones où la contamination constitue un risque, par exemple des zones propres ou des zones où des matières hautement actives, toxiques, infectieuses ou sensibilisantes sont manipulées, doit recevoir une formation spécifique.

2.21 Le concept d'assurance qualité et toutes les mesures qui aident à sa compréhension et à sa mise en œuvre doivent être pleinement discutés lors des sessions de formation.

2.22 Il est préférable d'éviter l'accès aux zones de production et de contrôle qualité aux visiteurs et au personnel non formé. Si cela est inévitable, il convient de leur communiquer au préalable les informations nécessaires (notamment sur l'hygiène personnelle) et de leur fournir les vêtements de protection prescrits. Ils doivent être étroitement surveillés.

2.23 Les consultants et le personnel contractuel doivent être qualifiés pour les services qu'ils fournissent. Des preuves de cela devraient être incluses dans les dossiers de formation.



CHAPITRE 3 : ASSAINISSEMENT ET HYGIÈNE

Principe :

L'assainissement et l'hygiène doivent être pratiqués, surveillés et maintenus afin d'éviter toute contamination. Ces mesures doivent concerner le transport des matières premières, les procédés de production, le personnel, les locaux, les équipements/appareils, les matières de production et les matières d'emballage.

Général :

Personnel

3.1 Le personnel impliqué dans le processus de fabrication et le contrôle de la qualité doit être en bonne santé pour pouvoir accomplir les tâches qui lui sont assignées.

3.2 Tout le personnel doit subir un examen médical dès son recrutement. Le fabricant est responsable de la mise en place d'instructions garantissant que les problèmes de santé pouvant influencer la qualité des produits lui soient signalés. Après le premier examen médical, des examens doivent être effectués chaque année, si nécessaire pour la santé au travail et la santé personnelle.

3.3 Le personnel doit maintenir une propreté adéquate et être exempt de sources de contamination microbiologique (par exemple, plaies et blessures).

3.4 Tout le personnel doit être formé aux pratiques d'hygiène personnelle. Un niveau d'hygiène personnelle élevé doit être observé par toutes les personnes impliquées dans les processus de fabrication. Le personnel doit être informé de se laver les mains avant d'entrer dans les zones de production. Une signalisation à cet effet doit être affichée et les instructions doivent être respectées.

3.5 Toute personne présentant à un moment donné une maladie apparente ou des lésions ouvertes susceptibles d'affecter la qualité des produits ne doit pas être autorisée à manipuler les matières premières, les matières d'emballage, les matières en cours de fabrication ou les produits pharmaceutiques jusqu'à ce que son état ne soit plus considéré comme présentant un risque.

3.6 Il convient d'éviter tout contact direct entre les mains de l'opérateur et les matières premières, les matières d'emballage primaire et les produits intermédiaires ou en vrac.

3.7 Toute personne entrant dans les zones de fabrication doit porter des vêtements de protection adaptés aux opérations à effectuer.

3.8 Il est interdit de fumer, de manger, de boire, de mâcher, de cracher, ainsi que de conserver des plantes, de la nourriture, des boissons, du matériel pour fumer et des médicaments personnels dans les zones de production, de laboratoire et de stockage, ou dans toute autre zone susceptible de nuire à la qualité des produits. Une signalisation appropriée doit être affichée bien en vue aux points d'accès à ces zones.

3.9 Les procédures d'hygiène personnelle, y compris le port de vêtements de protection, doivent s'appliquer à toutes les personnes pénétrant dans les zones de production, qu'il s'agisse d'employés temporaires ou permanents, ou de personnes extérieures à l'entreprise (par exemple, employés de

sous-traitants, visiteurs, cadres supérieurs et inspecteurs). Le port de bijoux susceptibles de se détacher ou de se coincer dans les machines est déconseillé dans les zones de production.

Locaux

3.10 Des installations de lavage, de nettoyage, de plomberie et des toilettes adéquates doivent être disponibles pour permettre le fonctionnement sanitaire, le nettoyage des installations, des équipements et des ustensiles ainsi que la propreté personnelle.

3.11 Les appareils sanitaires, les conduits, les tuyaux et les drainages doivent être installés pour éviter la contamination par condensat ou par goutte-à-goutte.

3.12 Des casiers appropriés doivent être prévus à des endroits appropriés pour le stockage des effets personnels et des employés

3.13 Les déchets ne doivent pas s'accumuler, ils doivent être régulièrement collectés dans des récipients appropriés pour être évacués vers des points de collecte situés à l'extérieur de la zone de production.

3.14 Il devrait y avoir des systèmes adéquats et appropriés de gestion et de contrôle des nuisibles

3.15 Les rodenticides, les insecticides, les agents fumigants et les produits désinfectants ne doivent pas contaminer les équipements, les matières premières, les matières d'emballage, les matières en cours de fabrication ou les produits finis.

Équipement et appareil

3.16 L'équipement doit être maintenu propre et en bon état, désinfecté aux moments appropriés et stocké de manière à le protéger des éclaboussures, de la poussière et d'autres contaminants.

3.17 Il doit y avoir des procédures de nettoyage approuvées pour tous les équipements et appareils et une validation du nettoyage pour les principaux équipements et machines de fabrication.

CHAPITRE 4 : LOCAUX

Principe :

Les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de manière à convenir aux opérations à exercer.

Généralités :

4.1 L'aménagement et la conception des locaux doivent viser à minimiser les risques d'erreurs et permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter la contamination croisée, l'accumulation de poussière ou de saleté et, en général, tout effet négatif sur la qualité des produits.

4.2 Lorsque de la poussière est générée (par exemple, lors des opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et de traitement, ou lors de l'emballage de poudre), des mesures doivent être prises pour éviter la contamination croisée et faciliter le nettoyage.

4.3 Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, compte tenu des mesures visant à protéger le processus de fabrication, présente un risque minimal de contamination des matériaux ou des produits.

4.4 Les locaux doivent être conçus de manière à assurer la circulation logique des matériaux et du personnel.

4.5 Les locaux utilisés pour la fabrication de produits finis doivent être conçus et construits de manière à faciliter le nettoyage et l'assainissement.

4.6 Les locaux doivent être soigneusement entretenus et il convient de veiller à ce que les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun danger pour la qualité des produits.

4.7 Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés conformément aux procédures écrites. Des registres doivent être tenus à jour.

4.8 Les tuyauteries, l'alimentation électrique, l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés et tels qu'ils n'affectent pas, directement ou indirectement, ni les produits pendant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement des équipements.

4.9 Les locaux doivent être conçus et équipés pour offrir une protection maximale contre l'entrée d'insectes, d'oiseaux ou d'autres animaux.

4.10 Les salles de repos et de rafraîchissement doivent être séparées des zones de fabrication et de contrôle qualité.

4.11 Des vestiaires et des toilettes appropriées doivent être mis à disposition.

4.12 Les installations de vestiaires et de rangement, ainsi que les toilettes doivent être facilement accessibles et adaptées au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

4.13 Les ateliers de maintenance doivent, si possible, être séparés des zones de production. Lorsque des pièces et des outils sont stockés dans la zone de production, ils doivent être conservés dans des locaux ou des casiers réservés à cet usage.

4.14 Les bâtiments d'élevage doivent être bien isolés des autres zones, avec une entrée séparée (accès des animaux) et des installations de traitement d'air. Les bâtiments doivent être séparés des autres locaux de production et conçus de manière appropriée.

4.15 Les locaux, y compris les terrains et jardins environnants, doivent être maintenus en bon état d'ordre, de propreté et de rangement.

4.16 Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus de manière à minimiser les effets des intempéries et des infiltrations d'eau dans le sol, la pénétration et l'accumulation de poussières et autres matières en suspension dans l'air, ainsi que la pénétration d'insectes, d'oiseaux, de rongeurs, de vermines et d'autres animaux. Les cavités et les vides doivent être réduits au minimum et, si nécessaire, un accès doit être prévu pour la lutte antiparasitaire.

4.17 Les siphons de sol sont généralement à éviter, car ils constituent une source potentielle de contamination. Lorsqu'ils sont nécessaires, ils doivent être de taille adéquate, affleurant au sol, munis d'une crépine et d'un siphon. Les siphons doivent généralement être enterrés. Les canaux ouverts sont à éviter, mais, si nécessaire, ils doivent être peu profonds pour faciliter le nettoyage et la désinfection.

4.18 Les zones de production et de contrôle qualité ne doivent pas servir de lieux de passage au personnel qui n'y travaille pas, ni de lieu de transport de matériel non utilisé. Elles ne doivent pas servir de zones de stockage de matériel ou d'équipement obsolètes.

4.19 Les locaux doivent être sécurisés contre l'entrée de personnel ou de matériel non autorisé. Les visiteurs, y compris les agents de maintenance et les prestataires externes, doivent être surveillés et leur accès limité à un niveau approprié.

Zones de stockage

4.20 Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre le stockage ordonné des matériaux et des produits avec une séparation et une ségrégation appropriées : matières premières et d'emballage, produits intermédiaires, produits en vrac et finis, produits en quarantaine et produits libérés, rejetés, retournés ou rappelés.

4.21 Les zones de stockage doivent être conçues ou adaptées pour garantir de bonnes conditions de stockage. Elles doivent être propres, sèches, suffisamment éclairées et maintenues à une température acceptable. Lorsque des conditions de stockage particulières sont requises (par exemple, température, humidité), celles-ci doivent être fournies, contrôlées, surveillées et enregistrées, le cas échéant.

4.22 Les quais de réception et d'expédition doivent être séparés et protéger les matériaux et les produits des intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées pour permettre la vérification et le nettoyage des matériaux entrants.

4.23 Lorsque le statut de quarantaine est assuré par le stockage dans des zones séparées, ces zones doivent être clairement signalées et leur accès réservé au personnel autorisé. Tout système remplaçant la quarantaine physique doit offrir une sécurité équivalente.

4.24 Une séparation doit être prévue pour le stockage des matières ou produits rejetés, rappelés ou retournés.

4.25 Les matières hautement actives, dangereuses, toxiques et radioactives, les stupéfiants, les autres médicaments dangereux et les substances présentant des risques particuliers d'abus, d'incendie ou d'explosion doivent être stockés dans des zones sûres et sécurisées.

4.26 Les matières d'emballage imprimées sont considérées comme essentielles à la conformité du produit pharmaceutique à son étiquetage et une attention particulière doit être accordée à l'échantillonnage et au stockage sûr et sécurisé de ces matières, de préférence ils doivent être stockés sous clé avec un accès restreint.

4.27 Une zone d'échantillonnage distincte doit normalement être prévue pour les matières premières. (Si l'échantillonnage est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de manière à éviter toute contamination ou contamination croisée.)

Zones de pesée

4.28 La pesée des matières premières et l'estimation du rendement par pesée doivent être effectuées dans des zones de pesée distinctes, conçues à cet effet, par exemple avec des dispositifs de contrôle des poussières. Ces zones peuvent faire partie des zones de stockage ou de production.

Zones de production

4.29 Afin de minimiser le risque d'un agent pathogène sévère dus à la contamination croisée, des installations dédiées et autonomes doivent être disponibles pour la production de produits vétérinaires spécifiques, tels que des substances hautement sensibilisantes ou des préparations biologiques (par exemple, des micro-organismes vivants). La production de certains autres produits hautement actifs, tels que certains antibiotiques, hormones et produits non médicamenteux, ne doit pas être réalisée dans les mêmes installations.

Dans des cas exceptionnels, le principe de la collaboration dans les mêmes installations peut être accepté, à condition que des précautions spécifiques soient prises et que les validations nécessaires (y compris la validation du nettoyage) soient effectuées. La fabrication de poisons techniques, tels que les pesticides et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les locaux utilisés par le fabricant de produits vétérinaires.

4.30 Le risque d'inhalation de doses infectieuses devient important pour le personnel impliqué dans le processus de fabrication, où un risque d'aérosolisation d'un nombre important de spores est possible. Il est important que le système soit configuré de manière à ce que des équipements appropriés soient installés et que les procédures d'exploitation standard soient respectées afin de minimiser le risque de transmission. Un équipement d'extraction d'air efficace doit être positionné de manière appropriée.

4.31 Fabrication de médicaments vétérinaires contenant de la pénicilline.

L'utilisation des pénicillines en médecine vétérinaire ne présente pas les mêmes risques d'hypersensibilité chez l'animal que chez l'homme. Bien que des cas d'hypersensibilité aient été signalés chez les chevaux et les chiens, d'autres substances sont toxiques pour certaines espèces, par exemple les antibiotiques ionophores chez les chevaux. Bien que souhaitable, l'exigence de fabrication de ces produits dans des installations dédiées et autonomes (point 3.6) peut être supprimée pour les installations exclusivement dédiées à la fabrication de produits vétérinaires. Cependant, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter toute contamination

croisée et tout risque pour la sécurité des opérateurs, conformément à cette ligne directrice . Dans ce cas, les produits contenant de la pénicilline doivent être fabriqués par campagne et être suivis de procédures de décontamination et de nettoyage appropriées et validées.

4.32 Les locaux doivent de préférence être aménagés de manière à permettre à la production de se dérouler dans des zones reliées selon un ordre logique correspondant à la séquence des opérations et aux niveaux de propreté requis.

4.33 Lorsque des matières d'emballage primaires, des produits intermédiaires ou en vrac sont exposés à l'environnement, les surfaces intérieures (murs, sols et plafonds) doivent être adaptées à la classe du produit fabriqué. Cela nécessite généralement des surfaces non poreuses, lisses et exemptes de joints ouverts.

4.34 Les joints entre les murs et les sols doivent être faciles à nettoyer, correctement scellés et, le cas échéant, arrondis pour former une courbe lisse entre le sol et le mur.

4.35 Dans la mesure du possible, il convient d'éviter le bois ou les matériaux dérivés du bois comme matériau de construction ou de support pour les équipements ou matériaux dans les zones de production, en particulier lorsqu'ils sont susceptibles d'être mouillés. En cas d'utilisation, il convient de les imperméabiliser avec un revêtement résistant à l'écaillage, aux désinfectants et aux produits de nettoyage, et facile à nettoyer.

4.36 L'utilisation de palettes à base de bois doit être évitée dans les zones de production où il existe un risque de contamination du produit.

4.37 Les zones de production doivent être efficacement ventilées et permettre, si nécessaire, un contrôle du débit d'air, de la température, de l'humidité et de la filtration adaptés aux produits manipulés, à l'opération réalisée et à l'environnement extérieur.

4.38 Les zones de production doivent être bien éclairées, en particulier là où des contrôles visuels en ligne sont effectués.

4.39 Les canalisations doivent être de taille adéquate et conçues et équipées pour empêcher le reflux. Les canaux ouverts doivent être évités autant que possible, mais s'ils sont nécessaires, ils doivent être peu profonds pour faciliter le nettoyage et la désinfection.

4.40 Les locaux destinés au conditionnement des produits vétérinaires doivent être spécifiquement conçus et aménagés de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées.

4.41 Des contrôles en cours de fabrication peuvent être effectués dans la zone de production à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour la production.

4.42 Les lumières, les interrupteurs, les portes et les fenêtres doivent être parfaitement ajustés pour éviter les recoins difficiles à nettoyer.

Zones de contrôle qualité

4.43 Les laboratoires de contrôle qualité doivent être séparés des zones de production. Au sein du laboratoire, les zones où sont utilisées des méthodes d'analyse biologiques, microbiologiques ou radio-isotopiques doivent être séparées les unes des autres.

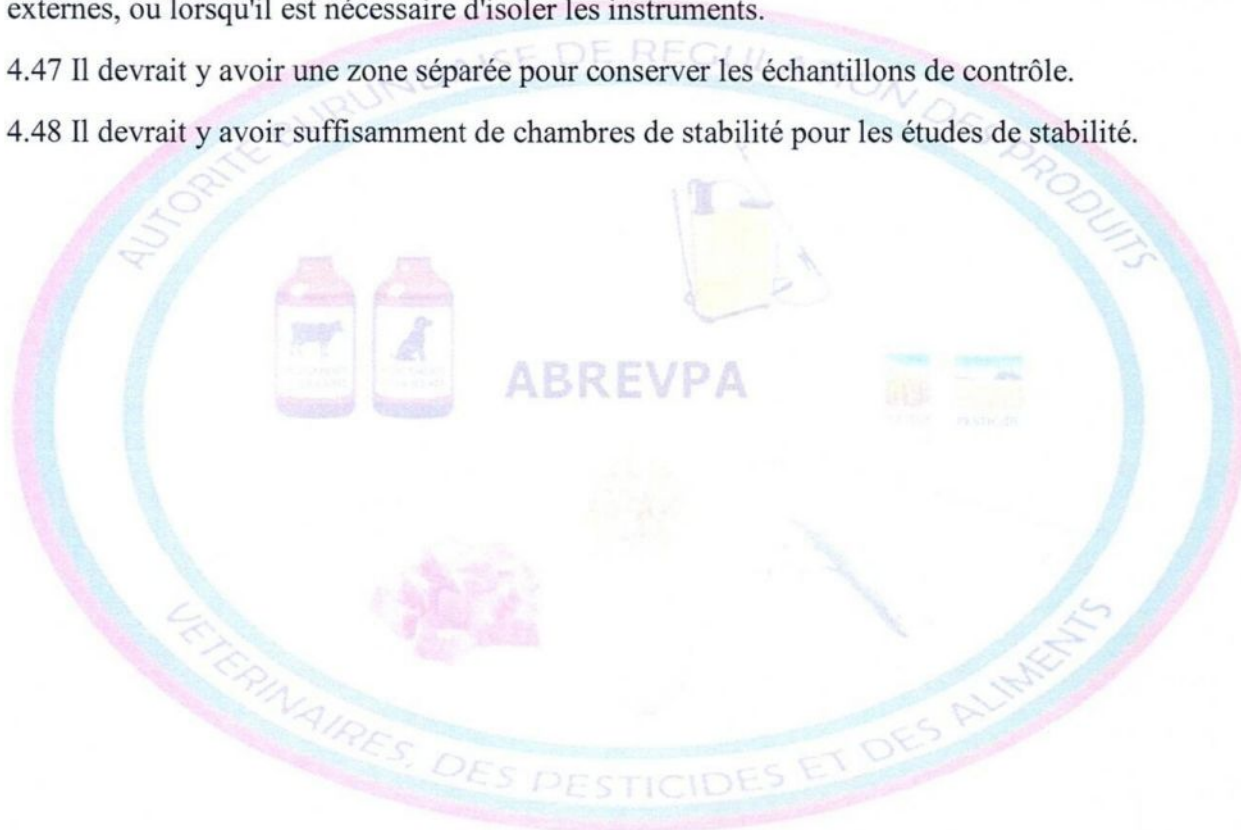
4.44 Les laboratoires de contrôle qualité doivent être conçus pour s'adapter aux opérations qui y sont effectuées. Un espace suffisant doit être prévu pour éviter les confusions et les contaminations croisées. Un espace de stockage adéquat et adapté doit être prévu pour les échantillons, les étalons de référence (si nécessaire, avec refroidissement), les solvants, les réactifs et les archives.

4.45 La conception des laboratoires doit tenir compte de l'adéquation des matériaux de construction, de la prévention des émanations et de la ventilation. L'alimentation en air des laboratoires et des zones de production doit être séparée. Des unités de traitement d'air distinctes et d'autres dispositifs sont nécessaires pour les laboratoires de biologie, de microbiologie et de radio-isotopes.

4.46 Une pièce séparée peut être nécessaire pour les instruments afin de les protéger contre les interférences électriques, les vibrations, le contact avec une humidité excessive et d'autres facteurs externes, ou lorsqu'il est nécessaire d'isoler les instruments.

4.47 Il devrait y avoir une zone séparée pour conserver les échantillons de contrôle.

4.48 Il devrait y avoir suffisamment de chambres de stabilité pour les études de stabilité.



CHAPITRE 5 : ÉQUIPEMENT

Principe :

L'équipement doit être situé, conçu, construit, adapté et entretenu de manière à répondre à l'usage prévu.

Généralités :

5.1 L'agencement et la conception des équipements doivent viser à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter la contamination croisée, l'accumulation de poussière ou de saleté et, en général, tout effet négatif sur la qualité des produits.

5.2 L'équipement doit être installé de manière à minimiser tout risque d'erreur ou de contamination.

5.3 L'équipement doit être utilisé conformément aux instructions écrites appropriées à l'équipement et cohérentes avec toute instruction d'utilisation émise par le fabricant.

5.4 L'équipement doit être identifié de manière unique. Cette identification doit permettre la traçabilité de tous les enregistrements relatifs à l'équipement.

5.5 Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer le contenu et, le cas échéant, le sens d'écoulement. Les canalisations doivent être suffisamment inclinées pour faciliter le drainage et construites sans zones mortes. Des mesures doivent être mises en place pour garantir que les matériaux transférés par canalisations parviennent à la bonne destination.

5.6 Toutes les tuyauteries et tous les dispositifs de service doivent être correctement marqués et une attention particulière doit être accordée à la fourniture de connexions ou d'adaptateurs non interchangeables pour les gaz et liquides dangereux.

5.7 Les équipements et instruments de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doivent être entretenus et étalonnés à des intervalles prédéfinis, et des enregistrements doivent être conservés. Pour garantir un fonctionnement optimal, les instruments doivent être vérifiés quotidiennement ou avant utilisation pour des analyses. La date d'étalonnage et d'entretien, ainsi que la date de réétalonnage, doivent être clairement indiquées, de préférence sur une étiquette apposée sur l'instrument.

5.8 Des balances et autres équipements de mesure d'une portée et d'une précision appropriées doivent être disponibles pour les opérations de production et de contrôle.

5.7 L'équipement de production doit être nettoyé en profondeur selon un calendrier précis.

5.8 L'équipement et les instruments de laboratoire doivent être adaptés aux procédures de test effectuées.

5.9 Les équipements de lavage, de nettoyage et de séchage doivent être conçus et utilisés de manière à ne pas être une source de contamination.

5.10 Les parties de l'équipement de production qui entrent en contact avec le produit ne doivent pas être réactives, additives ou absorbantes dans une mesure qui affecterait la qualité du produit.

Cependant, les parties de l'équipement qui n'entrent pas en contact avec le produit doivent être protégées contre la rouille.

5.11 Les équipements défectueux doivent être retirés des zones de production et de contrôle qualité. Si cela n'est pas possible, ils doivent être clairement étiquetés comme défectueux afin d'empêcher toute utilisation.

5.12 Des équipements fermés doivent être utilisés chaque fois que nécessaire. En cas d'utilisation ou d'ouverture d'équipements ouverts, des précautions doivent être prises pour minimiser la contamination.

5.13 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés selon des procédures de nettoyage validées entre les productions de différents produits pharmaceutiques afin d'éviter toute contamination croisée.

5.14 Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun danger pour la qualité des produits.



CHAPITRE 6 : MATÉRIEL

Principe :

L'objectif principal d'une usine de fabrication de produits vétérinaires est de fabriquer des produits finis destinés aux animaux à partir d'une combinaison de matériaux approuvés répondant à des exigences spécifiques. Ces matériaux comprennent les matières premières, les matières d'emballage, les gaz, les solvants, les auxiliaires de fabrication, les étalons de référence, les réactifs, les milieux de culture et les matériaux d'étiquetage.

Généralités :

6.1 Aucun matériau utilisé pour des opérations telles que le nettoyage, la lubrification des équipements et la lutte antiparasitaire ne doit entrer en contact direct avec le produit.

6.2 Tous les matériaux entrants et les produits finis doivent être mis en quarantaine immédiatement après réception ou traitement, jusqu'à ce qu'ils soient libérés pour utilisation ou distribution.

6.3 Tous les matériaux et produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de manière ordonnée pour permettre la séparation des lots et la rotation des stocks selon la règle du premier arrivé, premier servi.

6.4 L'eau utilisée dans la fabrication de médicaments vétérinaires doit être adaptée à l'usage auquel elle est destinée.

Matières de départ

6.5 L'approvisionnement des matières premières est une opération importante qui doit impliquer un personnel possédant une connaissance approfondie des produits et des fournisseurs. L'adéquation des matières premières doit être clairement définie dans un cahier des charges écrit. Ce cahier des charges doit inclure des informations sur le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont les matières sont issues. Les contrôles à appliquer aux matières premières doivent être inclus. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.

6.6 Les résultats des tests sur les matières premières doivent être conformes aux spécifications. Lorsque les tests sont longs (par exemple, pour les œufs issus de troupeaux SPF), il peut être nécessaire de traiter les matières premières avant que les résultats des contrôles analytiques ne soient disponibles. Dans ce cas, la libération du produit fini est conditionnée à la satisfaction des tests sur les matières premières.

6.7 Les fournisseurs de matières premières doivent être agréés et, si possible, achetés directement auprès du producteur/fabricant. Il est également recommandé de discuter avec les fournisseurs des spécifications établies par le fabricant pour les matières premières. Il est important de maîtriser tous les aspects critiques de la production et du contrôle de la matière première concernée, y compris les exigences de manutention, d'étiquetage et d'emballage, ainsi que les réclamations et les procédures de rejet sont convenues contractuellement entre le fabricant et le fournisseur.

6.8 Une attention particulière doit être accordée à la connaissance du système d'assurance qualité du fournisseur pour évaluer l'adéquation d'une source et l'étendue des tests de contrôle qualité requis.

6.9 Pour chaque envoi, les conteneurs doivent être vérifiés au moins pour l'intégrité de l'emballage et du joint et pour la correspondance entre la commande, le bon de livraison et les étiquettes du fournisseur.

6.10 Les contenants doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés, si nécessaire, avec les informations prescrites. Si des étiquettes supplémentaires sont apposées sur les contenants, les informations d'origine ne doivent pas être perdues.

6.11 Les dommages aux conteneurs et tout autre problème susceptible d'affecter négativement la qualité d'un matériau doivent être enregistrés et signalés au service de contrôle qualité et faire l'objet d'une enquête.

6.12 Si une livraison de matériel est composée de différents lots, chaque lot doit être considéré comme distinct pour l'échantillonnage, les tests et la libération.

6.13 Les matières premières stockées dans la zone de stockage doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes doivent comporter au moins les informations suivantes :

6.13.1 Le nom désigné du produit et la référence du code interne, le cas échéant.

6.13.2 Le numéro de lot donné par le fournisseur et, à réception, le numéro de contrôle ou de lot donné par le fabricant, le cas échéant, documenté pour assurer la traçabilité ;

6.13.3 Le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en test, libéré, rejeté, à retourner) ;

6.13.4 Le cas échéant, une date d'expiration ou une date au-delà de laquelle un nouveau test est nécessaire.

6.13.5 Lorsque des systèmes informatisés de gestion des stocks entièrement validés sont utilisés, il n'est pas nécessaire que toutes les informations ci-dessus figurent sous une forme lisible sur l'étiquette.

6.14 Des procédures ou mesures appropriées doivent être mises en place pour garantir l'identité du contenu de chaque récipient contenant la matière première. Les récipients en vrac d'où proviennent les échantillons doivent être identifiés.

6.15 Seules les matières premières homologuées par le service de contrôle qualité et dont la durée de conservation est atteinte doivent être utilisées.

6.16 Les matières premières doivent être distribuées uniquement par des personnes désignées, conformément à une procédure écrite, afin de garantir que les matières appropriées sont pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

6.17 Chaque matériau distribué et son poids ou volume doivent être vérifiés indépendamment et le contrôle enregistré.

6.18 Les matériaux distribués pour chaque lot du produit final doivent être conservés ensemble et étiquetés de manière visible comme tels.

Matières d'emballage

6.19 L'approvisionnement, la manutention et le contrôle des matières d'emballage primaires et imprimés doivent être identiques à ceux des matières premières.

6.20 Une attention particulière doit être portée aux matières d'emballage imprimées. Ils doivent être stockés en lieu sûr afin d'exclure tout accès non autorisé. Les étiquettes en rouleau doivent être utilisées autant que possible. Les étiquettes découpées et autres imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans des conteneurs fermés séparés afin d'éviter toute confusion. Les matières d'emballage doivent être utilisées uniquement par le personnel désigné, conformément à une procédure approuvée et documentée, et le rapprochement des étiquettes restantes doit être effectué et documenté.

6.21 Les emballages primaires ou imprimés obsolètes ou périmés doivent être détruits conformément à la procédure documentée et leur élimination doit être enregistrée.

6.22 Toutes les matières d'emballage à utiliser doivent être vérifiées à la livraison à la section/au service d'emballage pour vérifier la quantité, l'identité et la conformité avec les instructions d'emballage.

6.23 Chaque livraison ou lot de matériaux d'emballage primaire imprimés doit être doté d'un numéro de référence spécifique ou d'une marque/code d'identification.

Produits intermédiaires et en vrac

6.24 Les produits intermédiaires et en vrac doivent être conservés dans des conditions appropriées.

6.25 Les produits intermédiaires et en vrac achetés doivent être traités dès réception en suivant les procédures de réception des matières premières.

Produits finis

6.26 Les produits finis doivent être conservés en quarantaine jusqu'à leur sortie définitive, après quoi ils doivent être stockés comme stock utilisable dans les conditions établies par le fabricant.

6.27 L'évaluation du produit fini et la documentation nécessaire à la mise en vente d'un médicament vétérinaire sont décrites au chapitre 9. « Bonnes pratiques en matière de contrôle qualité ».

Matériaux rejetés, récupérés, retraités et retravaillés

6.28 Les matériaux et produits rejetés doivent être clairement identifiés comme tels et stockés séparément dans des zones réglementées. Ils doivent être retournés aux fournisseurs ou, le cas échéant, retraités ou détruits dans les meilleurs délais. Toute mesure prise doit être approuvée par le personnel autorisé et consignée.

6.29 La reprise ou la valorisation des produits rejetés doit être exceptionnelle. Elle n'est autorisée que si la qualité du produit final n'est pas affectée, si les spécifications sont respectées et si elle est effectuée conformément à une procédure définie et autorisée après évaluation des risques encourus. Un enregistrement de la reprise ou de la valorisation doit être conservé. Un nouveau numéro de lot doit être attribué à chaque lot retravaillé.

6.30 L'introduction de tout ou partie de lots antérieurs, conformes à la qualité requise, dans un lot du même produit à un stade de fabrication défini doit être autorisée au préalable. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure définie après évaluation des risques encourus, y compris de tout effet éventuel sur la durée de conservation. Cette récupération doit être enregistrée.

6.31 La nécessité de procéder à des tests supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, retravaillé ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé doit être prise en compte par le service de contrôle qualité.

Produits rappelés

6.32 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans un endroit sûr jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur sort. Cette décision doit être prise dans les meilleurs délais.

Produits retournés

6.33 Les produits retournés du marché doivent être détruits, sauf s'il est certain que leur qualité est satisfaisante ; dans ce cas, leur revente ou leur réétiquetage ne peuvent être envisagés, ou une autre mesure ne peut être prise qu'après une évaluation critique par le service de contrôle qualité, conformément à une procédure écrite. La nature du produit, les conditions particulières de stockage requises, son état et son historique, ainsi que le temps écoulé depuis sa mise sur le marché, doivent être pris en compte lors de cette évaluation. En cas de doute sur la qualité du produit, celui-ci ne doit pas être considéré comme apte à être remis ou réutilisé. Toute mesure prise doit être dûment consignée.

Réactifs et milieux de culture

6.34 Il devrait y avoir des enregistrements concernant la réception et la préparation des réactifs et des milieux de culture.

6.35 Les réactifs préparés en laboratoire doivent être préparés selon des procédures écrites et étiquetés de manière appropriée. L'étiquette doit indiquer la concentration, le facteur de standardisation, la durée de conservation, la date de restandardisation et les conditions de conservation. L'étiquette doit être signée et datée par la personne qui prépare le réactif.

6.36 Des contrôles positifs et négatifs doivent être utilisés pour vérifier la pertinence des milieux de culture à chaque préparation et utilisation. La taille de l'inoculum utilisé pour les contrôles positifs doit être adaptée à la sensibilité requise.

Normes de référence

6.37 Lorsque des normes de référence officielles existent, il convient de les utiliser de préférence.

6.38 Les normes de référence officielles ne doivent être utilisées qu'aux fins décrites dans la monographie appropriée.

6.39 Les étalons de référence préparés par le producteur doivent être testés, homologués et stockés de la même manière que les étalons officiels. Ils doivent être conservés sous la responsabilité d'une personne désignée dans un lieu sécurisé.

6.35 Des normes secondaires ou de travail peuvent être établies par l'application de tests et de contrôles appropriés à intervalles réguliers pour assurer la normalisation.

6.36 Les normes de référence doivent être correctement étiquetées avec au moins les informations suivantes : nom du matériau ; numéro de lot et numéro de contrôle ; date de préparation ; durée de conservation ; puissance et conditions de stockage.

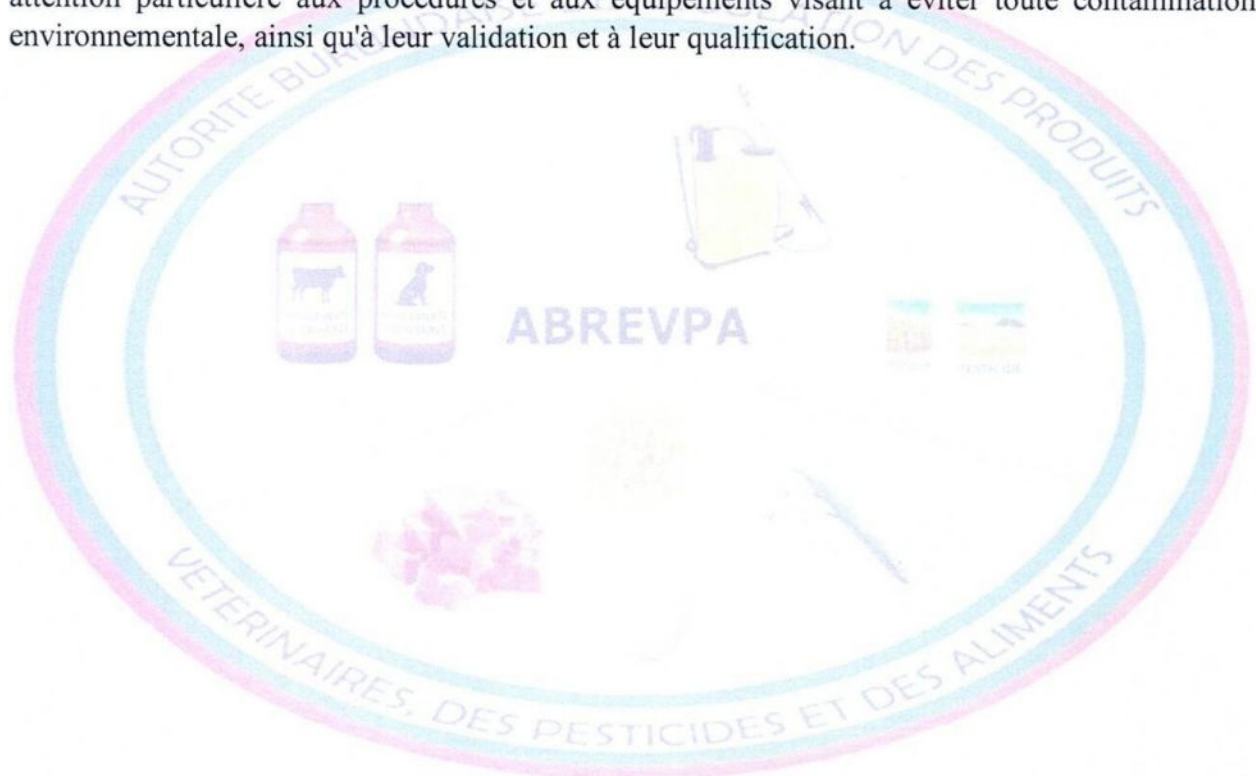
6.37 Toutes les normes de référence internes doivent être normalisées par rapport à une norme de référence officielle, lorsqu'elle est disponible, initialement et à intervalles réguliers par la suite.

6.38 Toutes les normes de référence doivent être stockées et utilisées de manière à ne pas nuire à leur qualité.

Déchets

6.39 Des dispositions doivent être prises pour le stockage approprié et sûr des déchets en attente d'élimination. Les substances toxiques et les matières inflammables doivent être stockées dans des armoires fermées, séparées et conçues à cet effet, conformément aux exigences des autorités de régulation.

6.40 La désinfection et/ou l'élimination des déchets et effluents peuvent être particulièrement importantes lors de la fabrication de produits immunologiques. Il convient donc d'accorder une attention particulière aux procédures et aux équipements visant à éviter toute contamination environnementale, ainsi qu'à leur validation et à leur qualification.



CHAPITRE 7 : DOCUMENTATION

Principe :

Les fabricants des produits vétérinaires doivent établir et maintenir un système de documentation, de contrôle des documents et d'archivage. Ces documents doivent viser à définir les spécifications, les procédures, les dossiers, les rapports et les instructions (directives et exigences) pour tous les matériaux et méthodes de fabrication et de contrôle ; à garantir que tout le personnel concerné par la fabrication sait quoi faire et quand le faire ; à garantir que les personnes autorisées disposent de toutes les informations nécessaires pour décider de la mise en vente ou non d'un lot de produit ; à garantir l'existence de preuves documentées et la traçabilité, et à fournir des enregistrements et une piste d'audit permettant les investigations.

Il garantit la disponibilité des données nécessaires à la validation, à la révision et à l'analyse statistique. La conception et l'utilisation des documents dépendent du fabricant. Dans certains cas, certains ou tous les documents décrits ci-dessous peuvent être regroupés, mais ils seront généralement distincts.

Généralités :

7.1 Les documents doivent être conçus, préparés, révisés et diffusés avec soin. Ils doivent être conformes aux dispositions pertinentes des autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

7.2 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes responsables. Aucun document ne doit être modifié sans autorisation et approbation.

7.3 Les documents doivent avoir un contenu sans ambiguïté : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de manière ordonnée et faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. La reproduction de documents de travail à partir de documents originaux ne doit introduire aucune erreur lors du processus de reproduction.

7.4 Les documents doivent être régulièrement révisés et mis à jour. Lorsqu'un document est révisé, un système doit être mis en place pour empêcher toute utilisation involontaire de la version obsolète. Les documents obsolètes doivent être conservés pendant une durée déterminée.

7.5 Lorsque des documents nécessitent la saisie de données, celles-ci doivent être claires, lisibles et indélébiles. Un espace suffisant doit être prévu à cet effet.

7.6 Toute modification apportée à un document doit être signée et datée ; elle doit permettre la lecture des informations originales. Le cas échéant, le motif de la modification doit être consigné.

7.7 Des enregistrements doivent être établis ou complétés lors de toute action entreprise, de manière à assurer la traçabilité de toutes les activités importantes liées à la fabrication du produit vétérinaire. Ces enregistrements doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini.

7.8 Les documents doivent être lisibles, facilement identifiables et accessibles. Ils ne doivent pas contenir de données superflues et, au niveau opérationnel, doivent être rédigés à l'impératif (c'est-à-dire sous forme d'instructions plutôt que d'énoncés de souhaits). Ils doivent être présentés de manière ordonnée et faciles à vérifier.

7.9 Les données (et les enregistrements destinés à être stockés) peuvent être enregistrées par des systèmes informatiques, photographiques ou autres moyens fiables. Les formules maîtresses et les procédures opérationnelles normalisées détaillées relatives au système utilisé doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée. Si la documentation est traitée par des méthodes informatiques, seules les personnes autorisées doivent pouvoir saisir ou modifier les données dans l'ordinateur, et un enregistrement des modifications et des suppressions doit être conservé ; l'accès doit être restreint par des mots de passe ou d'autres moyens, et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les enregistrements des lots stockés électroniquement doivent être protégés par un transfert de sauvegarde sur bande magnétique, microfilm, impressions papier ou autres moyens. Il est particulièrement important que, pendant la période de conservation, les données soient facilement accessibles.

Documents requis

Étiquettes

7.10 Les étiquettes apposées sur les conteneurs, les équipements ou les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et conformes au format convenu par l'entreprise. Il est souvent utile, en complément du texte sur les étiquettes, d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut (par exemple mis en quarantaine, approuvé, rejeté et nettoyé).

7.11 Tous les produits vétérinaires finis doivent être identifiés par un étiquetage, comme l'exige la législation nationale, portant au moins les informations suivantes :

7.11.1 Le nom du produit ;

7.11.2 Une liste des substances actives (le cas échéant, avec les DCI), indiquant la quantité de chaque cadeau et une indication du contenu net (par exemple, nombre d'unités de dosage, poids, volume) ;

7.11.3 Le numéro de lot attribué par le fabricant ;

7.11.4 La date d'expiration sous une forme non codée ;

7.11.5 Des conditions particulières de stockage ou des précautions de manipulation peuvent être nécessaire ;

7.11.6 Mode d'emploi, avertissements et précautions qui peuvent être nécessaires ;

7.11.7 Le nom et l'adresse du fabricant ou du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;

7.11.8 Pour les normes de référence, l'étiquette et/ou le document d'accompagnement doivent indiquer la puissance ou la concentration, la date de fabrication, la date de péremption, la date de première ouverture du bouchon, les conditions de stockage et le numéro de contrôle, selon le cas.

Spécifications et procédures de test

7.12 Les procédures de test décrites dans les documents doivent être vérifiées/validées et approuvées dans le contexte des installations et équipements disponibles avant d'être adoptées

pour les tests de routine. 7.13 Des spécifications dûment autorisées et datées, incluant des tests d'identité, de composition, de pureté et de qualité, doivent être disponibles pour les matières premières et de conditionnement ainsi que pour les produits finis ; le cas échéant, elles doivent également être disponibles pour les produits intermédiaires ou en vrac. Les spécifications relatives à l'eau, aux solvants et aux réactifs (par exemple, acides et bases) utilisés en production doivent être incluses.

7.14 Chaque spécification doit être approuvée, signée et datée, et conservée par le contrôle qualité, l'unité d'assurance qualité ou le centre de documentation.

7.15 Des révisions périodiques des spécifications peuvent être nécessaires pour se conformer aux nouvelles éditions de la pharmacopée nationale ou d'autres recueils officiels.

7.16 Les pharmacopées, les normes de référence, les spectres de référence et autres matériaux de référence doivent être disponibles dans le laboratoire de contrôle qualité.

Spécifications pour les matières de départ et d'emballage

7.17 Les spécifications relatives aux matières d'emballage de départ, primaires et imprimés doivent fournir, le cas échéant, une description des matières, notamment :

7.17.1 Le nom désigné (le cas échéant, la DCI) et le code interne

7.17.2 La référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ; exigences qualitatives et quantitatives avec limites d'acceptation.

7.18 Selon la pratique de l'entreprise, d'autres données peuvent être ajoutées au cahier des charges, telles que :

7.18.1 Le fournisseur et le producteur original des matières ;

7.18.2 Un spécimen de documents imprimés ;

7.18.3 Instructions pour l'échantillonnage et les tests, ou référence aux procédures ;

7.18.4 Conditions et précautions de conservation ;

7.18.5 La durée maximale de conservation avant réexamen.

7.19 La matière d'emballage doit être conforme aux spécifications et compatible avec la matière et/ou le médicament qu'il contient. Il doit être examiné pour vérifier sa conformité aux spécifications, détecter tout défaut et vérifier l'exactitude des marquages d'identification.

7.20 Les documents décrivant les procédures de test doivent indiquer la fréquence requise pour tester à nouveau chaque matière première, telle que déterminée par sa stabilité.

Spécifications pour les produits intermédiaires et en vrac

7.21 Les spécifications des produits intermédiaires et en vrac doivent être disponibles. Elles doivent être similaires à celles des matières premières ou des produits finis, selon le cas.

Spécifications pour les produits finis

7.22 Les spécifications des produits finis doivent inclure :

- 7.22.1 Le nom désigné du produit et la référence du code, le cas échéant ;
- 7.22.2 Le(s) nom(s) désigné(s) du ou des substances actives (le cas échéant, avec la ou les DCI) ;
- 7.22.3 La formule ou une référence à la formule ;
- 7.22.4 Une description de la forme posologique et des détails de l'emballage ;
- 7.22.5 Instructions pour l'échantillonnage et les tests ou référence aux procédures ;
- 7.22.6 Les exigences qualitatives et quantitatives, avec des limites d'acceptation ;
- 7.22.7 Les conditions et précautions de conservation, le cas échéant ;
- 7.22.8 La durée de conservation.

Formules maîtresses

7.23 Une formule principale formellement autorisée doit exister pour chaque produit et taille de lot à fabriquer.

7.24 La formule principale devrait inclure :

- 7.24.1 Le nom du produit, avec un code de référence produit relatif à sa spécification ;
- 7.24.2 Une description de la forme posologique, de la concentration du produit et de la taille du lot ;
- 7.24.3 Une liste de toutes les matières premières à utiliser (le cas échéant, avec les DCI), avec la quantité de chacune, décrite à l'aide du nom désigné et d'une référence unique à cette matière (il convient de mentionner toute substance susceptible de disparaître au cours du traitement) ;
- 7.24.4 Une déclaration du rendement final attendu avec les limites acceptables et des rendements intermédiaires pertinents, le cas échéant ;
- 7.24.5 Une déclaration du lieu de traitement et du principal équipement à utiliser ;
- 7.24.6 Les méthodes, ou référence aux méthodes, à utiliser pour préparer et faire fonctionner l'équipement critique, par exemple le nettoyage (en particulier après un changement de produit), l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation, l'utilisation ;
- 7.24.7 Instructions de traitement détaillées étape par étape (par exemple, contrôles des matières, prétraitements, séquence d'ajout de matières, temps de mélange, températures) ;
- 7.24.8 Les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication avec leurs limites ;
- 7.24.9 Le cas échéant, les exigences relatives au stockage des produits, y compris le contenant, l'étiquetage et toutes conditions particulières de stockage ;
- 7.24.10 Des précautions particulières doivent être observées. Instructions d'emballage

7.25 Des instructions d'emballage formellement autorisées doivent exister pour chaque produit, taille et type d'emballage. Elles doivent normalement inclure ou faire référence à :

7.25.1 Le nom du produit ;

7.25.2 Une description de sa forme pharmaceutique, de sa concentration et, le cas échéant, de son mode d'application ;

7.25.3 La taille du paquet exprimée en termes de nombre, de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;

7.25.4 Une liste complète de tous les matières d'emballage requis pour une taille de lot standard, y compris les quantités, les tailles et les types, avec le code ou le numéro de référence relatif aux spécifications de chaque matière d'emballage ;

7.25.5 Le cas échéant, un exemple ou une reproduction des matières d'emballage imprimés et des spécimens pertinents, indiquant où le numéro de lot et la date de péremption du produit ont été marqués ;

7.25.6 Précautions particulières à observer, notamment un examen attentif de la zone et de l'équipement d'emballage afin de vérifier le dégagement de la ligne avant et après les opérations d'emballage ;

7.25.7 Une description de l'opération d'emballage, y compris toutes les opérations subsidiaires importantes et l'équipement à utiliser ; Une déclaration du rendement final attendu avec les limites acceptables et des rendements intermédiaires pertinents, le cas échéant ;

7.25.8 Une déclaration du lieu de traitement et du principal équipement à utiliser ;

7.25.9 Les méthodes, ou référence aux méthodes, à utiliser pour la préparation et l'exploitation des équipements critiques, par exemple le nettoyage (notamment après un changement de produit), l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation, l'utilisation ;

7.25.10 Instructions de traitement détaillées étape par étape (par exemple, contrôles des matériaux, prétraitements, séquence d'ajout de matériaux, temps de mélange, températures) ;

7.25.11 Les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication avec leurs limites ;

7.25.12 Le cas échéant, les exigences relatives au stockage des produits, y compris le contenant, l'étiquetage et toutes conditions particulières de stockage ;

7.25.13 Des précautions particulières doivent être observées.

7.26. Détails des contrôles en cours de fabrication avec instructions pour l'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Enregistrements de traitement par lots

7.27 Un registre de traitement des lots doit être conservé pour chaque lot traité. Il doit être basé sur les parties pertinentes des spécifications actuellement approuvées. La méthode de préparation de ces registres doit être conçue pour éviter les erreurs. (Il est recommandé de copier ou d'utiliser des logiciels validés. La transcription des documents approuvés est à éviter.)

7.28 Avant tout traitement, il convient de vérifier que l'équipement et le poste de travail sont exempts de produits, documents ou matériaux non nécessaires au processus prévu, et que l'équipement est propre et utilisable. Cette vérification doit être consignée. Dans la zone aseptique où sont effectués le remplissage et le scellage de produits stériles, seul du papier autoclavable peut être utilisé pour l'enregistrement en ligne des données.

7.29 Lors du traitement, les informations suivantes doivent être enregistrées au moment chaque action est effectuée et, une fois terminée, le registre doit être daté et signé par la personne responsable des opérations de traitement :

7.29.1 Le nom du produit ;

7.29.2 Le numéro du lot en cours de fabrication ;

7.29.3 Le nom de la personne responsable de chaque étape de la production, dates et heures de début, étapes intermédiaires importantes et d'achèvement de la production ;

7.29.4 Les initiales de l'opérateur(s) des différentes étapes significatives de production et, le cas échéant, de la ou des personnes ayant contrôlé chacune de ces opérations (par exemple, pesée) ;

7.29.5 Le numéro de lot et/ou le numéro de contrôle analytique et la quantité de chaque matière première effectivement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de toute matière récupérée ou retraitée ajoutée) ;

7.29.6 Toute opération ou événement de traitement pertinent et les principaux équipements utilisés ;

7.29.7 Les contrôles en cours effectués, les initiales de la ou des personnes qui les effectuent et les résultats obtenus ;

7.29.8 La quantité de produit obtenue à différentes étapes pertinentes de la fabrication (rendement), accompagnée de commentaires ou d'explications sur les écarts significatifs par rapport au rendement attendu ;

7.29.9 Notes sur les problèmes particuliers, y compris les détails, avec autorisation signée pour tout écart par rapport à la formule principale.

Registres d'emballage des lots

7.30 Un registre d'emballage de lot doit être conservé pour chaque lot ou partie de lot traité. Il doit être basé sur les parties pertinentes des instructions d'emballage approuvées, et la méthode de préparation de ces registres doit être conçue pour éviter les erreurs. (Il est recommandé de copier ou d'utiliser des programmes informatiques validés. Il est recommandé d'éviter toute transcription à partir de documents approuvés.)

7.31 Avant toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que l'équipement et le poste de travail sont exempts de produits, documents ou matériaux non nécessaires aux opérations de conditionnement prévues, et que l'équipement est propre et utilisable. Ces vérifications doivent être consignées.



7.32 Les informations suivantes doivent être enregistrées au moment où chaque action est entreprise, et la date et la personne responsable doivent être clairement identifiées par signature ou mot de passe électronique :

7.32.1 Le nom du produit, le numéro de lot et la quantité de produit en vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini qui sera obtenue, la quantité réellement obtenue et le rapprochement ;

7.32.2 La(les) date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement ;

7.32.3 Le nom de la personne responsable effectuant l'opération d'emballage ;

7.32.4 Les initiales des opérateurs des différentes étapes significatives ;

7.32.5 Les contrôles effectués pour l'identité et la conformité aux instructions d'emballage, y compris les résultats des contrôles en cours de fabrication ;

7.32.6 Détails des opérations d'emballage effectuées, y compris les références aux équipements et aux lignes d'emballage utilisés et, si nécessaire, les instructions pour conserver le produit déballé ou un enregistrement du retour du produit qui n'a pas été emballé vers la zone de stockage ;

7.32.7 Dans la mesure du possible, des échantillons des matières d'emballage imprimés utilisés, y compris des spécimens portant l'approbation pour l'impression et le contrôle régulier (le cas échéant) du numéro de lot, de la date de péremption et de toute surimpression supplémentaire ;

7.32.8 Notes sur tout problème particulier, y compris les détails de tout écart par rapport aux instructions d'emballage, avec l'autorisation écrite d'une personne compétente ;

7.32.9 Les quantités et le numéro de référence ou l'identification de tous les matières d'emballage imprimés et des produits en vrac émis, utilisés, détruits ou retournés en stock ainsi que les quantités de produits obtenues pour permettre un rapprochement adéquat.

Procédures et dossiers

7.33 Il devrait y avoir des politiques écrites, des procédures, des protocoles, des rapports et des enregistrements associés des mesures prises ou des conclusions atteintes, le cas échéant, pour les exemples suivants :

7.33.1 Validation et qualification des procédés, équipements et systèmes

7.33.2 Assemblages, entretien, nettoyage et désinfection des équipements

7.33.3 Appareils d'analyse et d'étalonnage ;

7.33.4 Questions relatives au personnel, notamment les qualifications, la formation, l'habillement et l'hygiène ;

7.33.5 Surveillances environnementales ;

7.33.6 Lutte antiparasitaire ;

7.33.7 Plaintes ;

7.33.8 Rappels ;

7.33.9 Retours.

7.34 Il devrait y avoir des procédures opérationnelles standard et des enregistrements pour la réception de chaque livraison de matière première et de matériel d'emballage primaire et imprimé.

7.35 Les relevés des recettes doivent inclure :

7.35.1 Le nom du matériel sur le bon de livraison et les contenants ;

7.35.2 Le nom et/ou le code « interne » du matériel s'il est différent de validation et qualification des procédés, des équipements et des systèmes ;

7.35.3 La date de réception ;

7.35.4 Le nom du fournisseur et, si possible, le nom du fabricant ;

7.35.5 Le numéro de lot ou de référence du fabricant ;

7.35.6 La quantité totale et le nombre de conteneurs reçus ;

7.35.7 Le numéro de lot attribué après réception ;

7.35.8 Tout commentaire pertinent (par exemple l'état des conteneurs).

7.36 Il devrait exister des procédures opérationnelles normalisées pour l'étiquetage interne, la quarantaine et le stockage des matières premières, des composants d'emballage et d'autres matériaux, selon le cas.

7.37 Des procédures opérationnelles standard doivent être disponibles pour chaque instrument et équipement (par exemple, utilisation, étalonnage, nettoyage, maintenance) et placées à proximité immédiate de l'équipement.

7.38 Il devrait exister des procédures opérationnelles standard pour l'échantillonnage, qui précisent la ou les personnes autorisées à prélever des échantillons.

7.39 Les instructions d'échantillonnage doivent inclure :

7.39.1 La méthode d'échantillonnage et le plan d'échantillonnage ;

7.39.2 Le matériel à utiliser ;

7.39.3 Toutes précautions à observer pour éviter la contamination du matériel ou toute détérioration de sa qualité ;

7.39.4 La quantité d'échantillon(s) à prélever ;

7.39.5 Instructions pour toute subdivision requise de l'échantillon ;

7.39.6 Le type de récipient(s) d'échantillon à utiliser, s'ils sont destinés à un échantillonnage aseptique ou normal, ainsi que l'étiquetage ;

7.39.7 Précautions particulières à observer, notamment en ce qui concerne le prélèvement de matériel stérile ou nocif.

7.40 Il devrait exister une procédure opérationnelle standard décrivant les détails du système de numérotation des lots, dans le but de garantir que chaque lot de produit intermédiaire, en vrac ou fini soit identifié par un numéro de lot spécifique.

7.41 Les procédures opérationnelles standard pour la numérotation des lots appliquées à l'étape de traitement et à l'étape d'emballage respective doivent être liées les unes aux autres.

7.42 La procédure opérationnelle standard pour la numérotation des lots doit garantir que les mêmes numéros de lots ne seront pas utilisés de manière répétée ; cela s'applique également au retraitement.

7.43 L'attribution d'un numéro de lot doit être immédiatement consignée, par exemple dans un registre. Ce registre doit inclure au moins la date d'attribution, l'identité du produit et la taille du lot.

7.44 Des procédures écrites doivent être établies pour tester les matériaux et les produits à différentes étapes de la fabrication, décrivant les méthodes et l'équipement à utiliser. Les essais effectués doivent être consignés.

7.45 Les enregistrements d'analyse doivent inclure au moins les données suivantes :

7.45.1 Le nom de la matière active ou du produit fini et, le cas échéant, la forme posologique ;

7.45.2 Le numéro de lot et, le cas échéant, le fabricant et/ou le fournisseur ;

7.45.3 Références aux spécifications et procédures d'essai pertinentes ;

7.45.4 Résultats des tests, y compris observations et calculs, et référence à toutes spécifications (limites) ;

7.45.5 Date(s) et numéro(s) de référence du test ;

7.45.6 Les initiales des personnes qui ont effectué les tests ;

7.45.7 La date et les initiales des personnes qui ont vérifié les essais et les calculs, le cas échéant ;

7.45.8 Une déclaration claire de libération ou de rejet (ou autre décision de statut) et la signature datée de la personne responsable désignée.

7.46 Des procédures écrites de libération et de rejet doivent être disponibles pour les matériaux et les produits, et en particulier pour la mise en vente du produit fini par une personne autorisée.

7.47 Des registres doivent être conservés concernant la distribution de chaque lot d'un produit dans l'ordre, par exemple pour faciliter le rappel du lot si nécessaire.

7.48 Des registres doivent être conservés pour les équipements majeurs et critiques, le cas échéant, de toutes les opérations de validation, d'étalonnage, de maintenance, de nettoyage ou de réparation, y compris les dates et l'identité des personnes qui ont effectué ces opérations.

7.49 L'utilisation des équipements majeurs et critiques ainsi que les zones où les produits ont été traités doivent être enregistrées de manière appropriée par ordre chronologique.

7.50 Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des installations et des équipements, incluant la répartition des responsabilités en matière de nettoyage et

d'assainissement, ainsi qu'une description suffisamment détaillée des calendriers, méthodes, équipements et matériaux de nettoyage à utiliser. Ces procédures écrites doivent être respectées.



CHAPITRE 8 : BONNES PRATIQUES DANS LA PRODUCTION

Principe :

Les opérations de production doivent suivre des procédures clairement définies conformément aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché, dans le but d'obtenir des produits de la qualité requise.

Généralités :

8.1. La production doit être réalisée et supervisée par des personnes compétentes.

8.2 Toutes les manipulations de matières premières et de produits, telles que la réception et le nettoyage, la quarantaine, l'échantillonnage, le stockage, l'étiquetage, la distribution, le traitement, l'emballage et la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures ou instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.

8.3 Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité autant que possible. En cas d'écart, celui-ci doit être réalisé conformément à une procédure approuvée. L'autorisation de l'écart doit être approuvée par écrit par une personne désignée, avec la participation du service contrôle qualité, le cas échéant.

8.4 Des contrôles des rendements et un rapprochement des quantités doivent être effectués si nécessaire pour garantir qu'il n'y a pas d'écarts en dehors des limites acceptables.

8.5 Les opérations sur différents produits ne doivent pas être effectuées simultanément ou consécutivement dans la même pièce ou zone, sauf s'il n'y a aucun risque de mélange ou de contamination croisée.

8.6 À tout moment du processus de transformation, tous les matériaux, conteneurs en vrac, principaux équipements et, le cas échéant, les locaux et les lignes de conditionnement utilisés doivent être étiquetés ou identifiés d'une autre manière, avec indication du produit ou du matière active transformé, de sa concentration (le cas échéant) et du numéro de lot. Le cas échéant, cette indication doit également mentionner le stade de production. Dans certains cas, il peut être utile d'enregistrer également le nom du produit précédemment transformé.

8.7. L'accès aux locaux de production doit être limité au personnel autorisé.

8.8 Les contrôles en cours de fabrication sont principalement effectués en zone de production. Ils ne devraient présenter aucun risque pour la qualité du produit.

Prévention de la contamination croisée et de la contamination microbienne pendant la production

8.9 Lorsque des matières et produits secs sont utilisés en production, des précautions particulières doivent être prises pour éviter la production et la dispersion de poussières. Des dispositions doivent être prises pour une régulation adéquate de l'air (par exemple, l'alimentation et l'extraction d'air de qualité appropriée).

8.10 Il convient d'éviter la contamination d'une matière première ou d'un produit. La contamination peut résulter d'un dégagement incontrôlé de poussières, de gaz, de particules, de vapeurs, de pulvérisations ou d'organismes provenant des matières et produits en cours de fabrication, de résidus présents sur les équipements, d'insectes intrus, des vêtements, de la peau, etc. des opérateurs. L'importance de ce risque varie selon le type de contaminant et le produit contaminé.

Parmi les contaminants les plus dangereux figurent les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques telles que les organismes vivants, certaines hormones et autres substances hautement actives. Les produits les plus susceptibles d'être contaminés sont ceux administrés par injection ou appliqués sur des plaies ouvertes, ainsi que ceux administrés à fortes doses et/ou sur une longue durée.

8.11 La contamination croisée doit être évitée en prenant des mesures techniques ou organisationnelles appropriées, par exemple :

8.11.1 Réaliser la production dans des zones dédiées et autonomes (ce qui peut être nécessaire pour des produits tels que des vaccins vivants, des préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques) ;

8.11.2 Réalisation de la production de campagne (séparation dans le temps) suivie d'un nettoyage approprié selon une procédure de nettoyage validée ;

8.11.3 Fournir des sas, des différentiels de pression et des systèmes d'alimentation en air (vitesse de l'air, modèle de flux d'air et changements d'air) et d'extraction conçus de manière appropriée ;

8.11.4 Minimiser le risque de contamination causé par la recirculation ou la réentrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;

8.11.5 Porter des vêtements de protection lorsque des produits ou des matières sont manipulés ; utiliser des procédures de nettoyage et de décontamination dont l'efficacité est connue ;

8.11.6 Utilisation d'un « système fermé » en production ;

8.11.7 Test de résidus ;

8.11.8 Utilisation d'étiquettes d'état de propreté sur les équipements.

8.12 Les mesures visant à prévenir la contamination croisée et leur efficacité doivent être vérifiées périodiquement conformément aux procédures opérationnelles standard.

8.13 Les zones de production où sont transformés des produits sensibles doivent faire l'objet d'une surveillance environnementale périodique (par exemple, pour la surveillance microbiologique et les particules, le cas échéant).

Fabrication de médicaments vétérinaires contenant de la pénicilline

8.14 L'utilisation de la pénicilline en médecine vétérinaire ne présente pas les mêmes risques d'hypersensibilité chez l'animal que chez l'humain. Bien que des cas d'hypersensibilité aient été

signalés chez les chevaux et les chiens, d'autres substances sont toxiques pour certaines espèces, par exemple les antibiotiques ionophores utilisés chez les chevaux.

8.15 La fabrication de produits vétérinaires contenant ou non de la pénicilline peut être effectuée dans la même installation, à condition que toutes les mesures nécessaires aient été prises pour éviter toute contamination croisée et tout risque pour la sécurité de l'opérateur.

Fabrication de prémélanges pour aliments médicamenteux

8.16 La fabrication de prémélanges pour aliments médicamenteux nécessite l'utilisation de grandes quantités de matières végétales susceptibles d'attirer les insectes et les rongeurs. Les locaux doivent être conçus, équipés et exploités de manière à minimiser ce risque et faire l'objet d'un programme régulier de lutte antiparasitaire.

8.17 En raison de l'important volume de poussière généré lors de la production de matériaux en vrac pour prémélanges, une attention particulière doit être portée à la prévention des contaminations croisées et à la simplification du nettoyage, par exemple par l'installation de systèmes de transport étanches et d'extraction des poussières, dans la mesure du possible. L'installation de tels systèmes ne dispense toutefois pas d'un nettoyage régulier des zones de production.

8.18 Les parties du procédé susceptibles d'avoir une influence négative significative sur la stabilité du ou des substances actives (par exemple, l'utilisation de vapeur dans la fabrication de granulés) doivent être réalisées de manière uniforme d'un lot à l'autre.

8.19 Il convient d'envisager de fabriquer les prémélanges dans des zones dédiées qui, si possible, ne font pas partie d'une usine de fabrication principale. Ces zones dédiées devraient également être entourées d'une zone tampon afin de minimiser le risque de contamination des autres zones de fabrication.

Fabrication d'ectoparasitiques

8.20 Les ectoparasitiques destinés à une application externe sur les animaux, qui sont des médicaments vétérinaires et soumis à autorisation de mise sur le marché, peuvent être produits et conditionnés par campagne dans des zones spécifiques. Cependant, d'autres catégories de médicaments vétérinaires ne devraient pas être produites dans ces zones.

8.21 Des procédures de nettoyage adéquates et validées doivent être utilisées pour éviter toute contamination croisée, et des mesures doivent être prises pour garantir le stockage sécurisé du médicament vétérinaire conformément à la présente ligne directrice.

Opérations de traitement

8.22 Avant de commencer toute opération de traitement, des mesures doivent être prises pour s'assurer que la zone de travail et l'équipement sont propres et exempts de matières premières, de produits, de résidus de produits, d'étiquettes ou de documents non nécessaires à l'opération en cours.

8.23 Les produits intermédiaires et en vrac doivent être conservés dans des conditions appropriées.

8.24 Les produits intermédiaires et en vrac achetés en tant que tels doivent être traités dès leur réception comme s'il s'agissait de matières premières.

8.25 Tous les contrôles en cours de fabrication et les contrôles environnementaux nécessaires doivent être effectués et enregistrés.

8.26 Des moyens doivent être mis en place pour signaler les pannes d'équipements ou de services (par exemple, eau, gaz). Les équipements défectueux doivent être retirés du service jusqu'à leur rectification.

8.27 Après utilisation, les équipements de production doivent être nettoyés sans délai conformément à des procédures écrites détaillées et stockés dans des conditions propres et sèches dans une zone séparée ou de manière à éviter toute contamination.

8.28 Les délais de stockage de l'équipement après le nettoyage et avant utilisation doivent être indiqués et basés sur des données.

8.29 Les récipients destinés au remplissage doivent être nettoyés avant le remplissage. Il convient d'éviter et d'éliminer tout contaminant, tel que des fragments de verre et des particules métalliques.

8.30 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être enregistré et étudié.

8.31 Des contrôles doivent être effectués pour garantir que les canalisations et autres équipements utilisés pour le transport des produits d'une zone à une autre sont connectés de manière correcte.

8.32 Les tuyaux utilisés pour transporter de l'eau distillée ou désionisée et, le cas échéant, d'autres tuyaux d'eau doivent être désinfectés et stockés conformément à des procédures écrites détaillant les limites d'action en cas de contamination microbiologique et les mesures à prendre.

Opérations d'emballage

8.33 Lors de la mise en place du programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la réduction des risques de contamination croisée, de mélanges ou de substitutions. Différents produits ne doivent pas être conditionnés à proximité, sauf en cas de séparation physique ou de surveillance électronique.

8.34 Avant le début des opérations d'emballage, il convient de s'assurer que la zone de travail, les lignes d'emballage, les machines d'impression et autres équipements sont propres et exempts de tout produit, matières ou document précédemment utilisé et non nécessaire à l'opération en cours. Le nettoyage des lignes doit être effectué selon une procédure et une liste de contrôle appropriées, et consigné.

8.35 Le nom et le numéro de lot du produit manipulé doivent être affichés à chaque poste ou ligne de conditionnement.

8.36 Les récipients destinés au remplissage doivent être nettoyés avant le remplissage. Il convient d'éviter et d'éliminer tout contaminant, tel que des fragments de verre et des particules métalliques.

8.37 En règle générale, le remplissage et le scellage doivent être suivis le plus rapidement possible par l'étiquetage. En cas de retard, des procédures appropriées doivent être appliquées pour éviter toute confusion ou erreur d'étiquetage.

8.38 La bonne exécution de toute impression (par exemple, des numéros de code ou des dates de péremption), effectuée séparément ou lors de l'emballage, doit être vérifiée et enregistrée. Une attention particulière doit être portée à l'impression manuelle, qui doit être vérifiée régulièrement.

8.39 Une attention particulière doit être portée à l'utilisation d'étiquettes découpées, à la surimpression hors ligne et lors des opérations d'emballage manuel. Les étiquettes en rouleau sont généralement préférables aux étiquettes découpées pour éviter les confusions. La vérification en ligne de toutes les étiquettes par des moyens électroniques automatisés peut contribuer à éviter les confusions.

8.40 Des vérifications doivent être effectuées pour garantir le bon fonctionnement des lecteurs de codes électroniques, des compteurs d'étiquettes et autres dispositifs similaires. Lorsque les étiquettes sont apposées manuellement, des contrôles en cours de fabrication doivent être effectués plus fréquemment.

8.41 Les informations imprimées et en relief sur les matières d'emballage doivent être distinctes et résistantes à la décoloration ou à l'effacement.

8.42 Le contrôle en ligne du produit lors du conditionnement doit inclure au moins des vérifications sûres :

8.42.1 L'aspect général des colis ;

8.42.2 Si les colis sont complets ;

8.42.3 Si les produits et les matières d'emballage appropriés sont utilisés ;

8.42.4 Si une surimpression est correcte ;

8.42.5 Le bon fonctionnement des moniteurs de ligne.

8.43 Les échantillons prélevés sur la chaîne de conditionnement ne doivent pas être retournés.

8.44 Les produits ayant subi un événement inhabituel lors de leur conditionnement ne doivent être réintroduits dans le processus qu'après une inspection, une enquête et une approbation spécifiques du personnel autorisé. Un compte rendu détaillé de cette opération doit être conservé.

8.45 Tout écart significatif ou inhabituel observé lors du rapprochement de la quantité de produit en vrac et de matières d'emballage imprimés et du nombre d'unités produites doit être étudié, comptabilisé de manière satisfaisante et enregistré avant la mise en circulation.

8.46 Une fois l'opération de conditionnement terminée, toute matière d'emballage codé par lot non utilisé doit être détruit et sa destruction doit être enregistrée. Une procédure documentée exigeant des contrôles avant le retour du matériel non utilisé doit être suivie en cas de retour en stock de matériel imprimé non codé.

CHAPITRE 9 : BONNES PRATIQUES EN MATIÈRE DE CONTRÔLE QUALITÉ

Principe :

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et les tests, ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération qui garantissent que les tests nécessaires et pertinents sont effectués et que les matériaux ne sont pas libérés pour utilisation, ni les produits libérés pour la vente ou la fourniture, jusqu'à ce que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle qualité ne se limite pas aux opérations de laboratoire, mais doit être intégré à toutes les décisions relatives à la qualité du produit. Son indépendance par rapport à la production est considérée comme fondamentale pour son bon fonctionnement.

Généralités :

9.1 Chaque fabricant (titulaire d'une autorisation de fabrication) doit disposer d'une fonction de contrôle qualité. Cette fonction doit être indépendante des autres services et placée sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications et l'expérience appropriées, disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des ressources adéquates doivent être disponibles pour garantir l'efficacité et la fiabilité de toutes les mesures de contrôle qualité. Les exigences fondamentales en matière de contrôle qualité sont les suivantes :

9.1.1 Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures approuvées doivent être disponibles pour l'échantillonnage, l'inspection et le test des matières premières, des matières d'emballage et des produits intermédiaires, en vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des conditions environnementales à des fins de BPF ;

9.1.2 Les échantillons de matières premières, de composants d'emballage, de produits intermédiaires, de produits en vrac et de produits finis doivent être prélevés selon des méthodes et par du personnel approuvé par le service de contrôle de la qualité ;

9.1.3 La qualification et la validation doivent être effectuées ;

9.1.4 Des enregistrements doivent être effectués (manuellement et/ou à l'aide d'instruments d'enregistrement) démontrant que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'essai requises ont effectivement été effectuées et que tout écart a été entièrement enregistré et étudié ;

9.1.5 Les produits finis doivent contenir des substances actives conformes à la composition qualitative et quantitative du produit décrite dans l'autorisation de mise sur le marché ; les substances actives doivent être de la pureté requise, dans leur récipient approprié et correctement étiquetés ;

9.1.6 Des enregistrements doivent être établis sur les résultats de l'inspection et des tests des matières et des produits intermédiaires, en vrac et finis par rapport aux spécifications ; l'évaluation

du produit doit inclure un examen et une évaluation de la documentation de production pertinente et une évaluation des écarts par rapport aux procédures spécifiées ;

9.1.7 Aucun lot de produit fini ne doit être mis en vente ou distribué avant que la ou les personnes autorisées n'aient certifié sa conformité aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché. Dans certains pays, la loi prévoit que la libération des lots incombe à la personne autorisée en charge de la production, conjointement avec la personne autorisée en charge du contrôle qualité.

9.2 Le contrôle qualité dans son ensemble aura également d'autres missions, telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures de contrôle qualité, l'évaluation, la tenue à jour et le stockage des normes de référence pour les substances, l'assurance de l'étiquetage correct des contenants de matières et de produits, la surveillance de la stabilité des principes actifs et des produits pharmaceutiques, la participation aux enquêtes sur les réclamations relatives à la qualité du produit et la participation à la surveillance environnementale. Toutes ces opérations doivent être réalisées conformément à des procédures écrites et, si nécessaire, enregistrées.

9.3 L'évaluation des produits finis doit prendre en compte tous les facteurs pertinents, notamment les conditions de production, les résultats des tests en cours de fabrication, la documentation de fabrication (y compris l'emballage), la conformité aux spécifications du produit fini et un examen de l'emballage fini.

9.4 Le personnel de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour procéder à des échantillonnages et des enquêtes, le cas échéant.

Contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, en vrac et finis

9.5 Tous les tests doivent suivre les instructions données dans la procédure écrite de test correspondante pour chaque matière active ou produit fini. Le résultat doit être vérifié par le superviseur avant la mise en circulation ou le rejet de la matière ou du produit.

9.6 Les échantillons doivent être représentatifs des lots de matières dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés pour surveiller la phase la plus sollicitée d'un procédé (par exemple, le début ou la fin d'un procédé), conformément à la procédure écrite approuvée.

9.7 L'échantillonnage doit être effectué de manière à éviter toute contamination ou tout autre effet néfaste sur la qualité. Les récipients échantillonnés doivent être marqués en conséquence et soigneusement refermés après l'échantillonnage.

9.8 Lors de l'échantillonnage, il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination ou mélange de la matière échantillonnée. Tout le matériel d'échantillonnage entrant en contact avec la matière doit être propre. Certaines substances particulièrement dangereuses ou puissantes peuvent nécessiter des précautions particulières.

9.9 L'équipement d'échantillonnage doit être nettoyé et, si nécessaire, stérilisé avant et après chaque utilisation et stocké séparément des autres équipements de laboratoire.

9.10 Chaque récipient d'échantillon doit porter une étiquette indiquant : le nom de la matière échantillonnée ; le numéro de lot ; le numéro du récipient dans lequel l'échantillon a été prélevé ; le numéro de l'échantillon ; la signature de la personne qui a prélevé l'échantillon et la date de l'échantillonnage.

9.11 Les résultats hors spécifications obtenus lors des essais de matières ou de produits doivent être analysés conformément à une procédure approuvée. Des enregistrements doivent être conservés.

Exigences d'essai : Matières premières d'emballage

9.12 Avant de libérer une matière première d'emballage pour utilisation, le responsable du contrôle qualité doit s'assurer que les matières ont été testées pour vérifier leur conformité aux spécifications d'identité, de résistance, de pureté et d'autres paramètres de qualité.

9.13 Un test d'identité doit être effectué sur un échantillon de chaque contenant de matière première. Cependant, dans des circonstances exceptionnelles, une formule d'échantillonnage appropriée peut être utilisée.

9.14 Chaque lot des matières d'emballage imprimés doit être examiné après réception.

9.15 Au lieu des analyses effectuées par le fabricant, un certificat d'analyse du fournisseur peut être accepté, à condition que le fabricant établisse la fiabilité de l'analyse du fournisseur par une validation périodique appropriée des résultats des analyses et par des audits sur site de ses capacités. Les certificats doivent être des originaux (et non des photocopies) ou leur authenticité doit être garantie. Ils doivent contenir au moins les informations suivantes :

9.15.1 Identification (nom et adresse) du fournisseur émetteur ;

9.15.2 Signature du fonctionnaire compétent et déclaration de ses qualifications ;

9.15.3 Le nom de la matière testée ;

9.15.4 Le numéro de lot de la matière testée ;

9.15.5 Les spécifications et méthodes utilisées ;

9.15.6 Les résultats des tests obtenus ;

9.15.7 La date du test.

Contrôle en cours de processus

9.16 Les enregistrements de contrôle en cours de fabrication doivent être conservés et faire partie des enregistrements de lots.

Produits finis

9.17 Pour chaque lot du produit pharmaceutique fini, une détermination appropriée en laboratoire de la conformité satisfaisante à la spécification du produit fini doit être effectuée avant sa libération.

9.18 Les produits ne répondant pas aux spécifications établies ou à tout autre critère de qualité pertinent doivent être rejetés.

Examen des dossiers de lots

9.19 Les registres de production et de contrôle qualité doivent être examinés dans le cadre du processus d'approbation de la libération des lots. Toute divergence ou non-conformité d'un lot à ses spécifications doit faire l'objet d'une enquête approfondie. L'enquête doit, si nécessaire, être étendue à d'autres lots du même produit et à d'autres produits susceptibles d'être associés à la défaillance ou à la non-conformité en question. Un compte rendu écrit de l'enquête doit être établi, incluant les conclusions et les mesures de suivi.

Conservation des échantillons

9.20 Des échantillons suffisants pour permettre au moins deux réexamens complets des matières premières et des produits doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption afin de permettre un examen ultérieur du produit si nécessaire. Le produit fini doit être conservé dans son emballage final, dans les conditions de conservation recommandées. Cependant, il est reconnu qu'en raison du volume important de certains médicaments vétérinaires dans leur emballage final, il peut être impossible pour les fabricants de conserver des échantillons de chaque lot dans son emballage final. Néanmoins, les fabricants doivent s'assurer que des échantillons représentatifs de chaque lot sont conservés et stockés conformément à la présente ligne directrice.

Études de stabilité

9.21 Le contrôle de la qualité doit évaluer la qualité et la stabilité des produits vétérinaires finis et, si nécessaire, des matières premières et des produits intermédiaires.

9.22 Le contrôle qualité doit établir des dates de péremption et des spécifications de durée de conservation sur la base de tests de stabilité liés aux conditions de stockage.

9.23 Un programme écrit pour la détermination continue de la stabilité doit être élaboré et mis en œuvre pour inclure des éléments tels que :

9.23.1 Une description complète du produit vétérinaire impliqué dans l'étude ;

9.23.2 L'ensemble complet des paramètres et méthodes de test, décrivant tous tests de puissance, de pureté et de caractéristiques physiques et preuves documentées que ces tests indiquent la stabilité ;

9.23.3 Dispositions pour l'inclusion d'un nombre suffisant de lots ;

9.23.4 Le calendrier des tests pour chaque produit vétérinaire ;

9.23.5 Dispositions relatives aux conditions particulières de stockage ;

9.23.6 Un résumé de toutes les données générées, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

9.23.7 La stabilité doit être déterminée avant la commercialisation et après tout changement important dans les processus, l'équipement, les matières d'emballage, etc.



CHAPITRE 10 : PRODUCTION ET ANALYSE DES CONTRATS

Principe :

La production et l'analyse des contrats doivent être correctement définies, convenues et contrôlées afin d'éviter les malentendus qui pourraient aboutir à un produit, un travail ou une analyse de qualité insatisfaisante.

Généralité :

10.1 Toutes les dispositions relatives à la fabrication et à l'analyse sous contrat, y compris toute modification proposée des dispositions techniques ou autres, doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

10.2 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de vérifier les installations de l'accepteur.

10.3 Dans le cas d'une analyse de contrat, l'approbation finale de la publication doit être donnée par la personne autorisée.

Le décideur

10.4 Le décideur est responsable de l'évaluation de la compétence du contractant à exécuter avec succès les travaux ou les essais requis, de l'approbation des activités contractuelles et de l'assurance, au moyen du contrat, que les principes des BPF décrits dans cette ligne directrice sont respectés.

10.5 Le décideur doit fournir au contractant toutes les informations nécessaires à la bonne exécution des opérations contractuelles, conformément à l'autorisation de mise sur le marché et à toute autre exigence légale. Il doit s'assurer que le contractant est pleinement informé de tout problème lié au produit, aux travaux ou aux essais, susceptible de présenter un danger pour les locaux, les équipements, le personnel, les autres matières ou les autres produits.

10.6 Le décideur doit s'assurer que tous les produits transformés et les matières livrées par l'accepteur du contrat sont conformes à ses spécifications ou que le produit a été libéré par la personne autorisée.

Le contractant

10.7 Le cont

ractant doit disposer de locaux, d'équipements, de connaissances, d'expérience et du personnel compétents pour exécuter de manière satisfaisante les travaux commandés par le décideur. La fabrication à façon ne peut être entreprise que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication.

10.8 Le contractant ne doit pas céder à un tiers les travaux qui lui sont confiés en vertu du contrat sans l'évaluation et l'approbation préalables du décideur. Les accords conclus entre le contractant

et un tiers doivent garantir que les informations de fabrication et d'analyse sont mises à disposition de la même manière qu'entre le décideur initial et le contractant.

10.9 Le contractant doit s'abstenir de toute activité susceptible de porter atteinte à la qualité du produit fabriqué et/ou analysé pour le décideur.

Le contrat

10.10 Il doit y avoir un contrat écrit entre le décideur et le contractant qui établit clairement les responsabilités de chaque partie.

10.11 Le contrat doit indiquer clairement la manière dont la personne autorisée, en libérant chaque lot de produit pour la vente ou en délivrant le certificat d'analyse, exerce son entière responsabilité et s'assure que chaque lot a été fabriqué et vérifié conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

10.12 Les aspects techniques du contrat doivent être rédigés par des personnes compétentes possédant des connaissances en technologie pharmaceutique, en analyse et en BPF.

10.13 Toutes les dispositions relatives à la production et à l'analyse doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et convenues par les deux parties.

10.14 Le contrat doit clairement décrire qui est responsable de l'achat, des essais et de la mise en circulation des matières, ainsi que des contrôles de production et de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication, et qui est responsable de l'échantillonnage et des analyses. En cas d'analyses sous contrat, le contrat doit préciser si le contractant doit ou non prélever des échantillons dans les locaux du fabricant.

10.15 Les registres de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence, doivent être conservés par le décideur ou mis à sa disposition. Tout registre pertinent pour l'évaluation de la qualité d'un produit en cas de réclamation ou de suspicion de défaut doit être accessible et précisé dans les procédures de défaut/rappel du décideur.

10.16 Le contrat doit décrire la gestion des matières premières, des produits intermédiaires et en vrac, ainsi que des produits finis en cas de rejet. Il doit également décrire la procédure à suivre si l'analyse du contrat indique que le produit testé doit être rejeté.

CHAPITRE 11 : PLAINTES ET RAPPELS DE PRODUITS

Principe :

Plaintes

Toutes les réclamations et autres informations concernant des produits potentiellement défectueux doivent être soigneusement examinées conformément à des procédures écrites. Afin de parer à toute éventualité, un système doit être mis en place pour rappeler, si nécessaire, rapidement et efficacement les produits connus ou suspectés d'être défectueux suite aux réclamations du marché.

11.1 Une personne chargée de traiter les plaintes et de décider des mesures à prendre doit être désignée, ainsi que du personnel de soutien suffisant pour l'assister. Si cette personne est différente de la personne autorisée, cette dernière doit être informée de toute plainte, enquête ou rappel.

11.2 Il devrait y avoir des procédures écrites décrivant les mesures à prendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de plainte concernant un éventuel défaut du produit.

11.3 Toute réclamation concernant un défaut de produit doit être enregistrée avec tous les détails d'origine et faire l'objet d'une enquête approfondie. La personne responsable du contrôle qualité doit généralement être impliquée dans l'étude de ces problèmes.

11.4 Si un défaut de produit est découvert ou suspecté dans un lot, il convient d'examiner si d'autres lots doivent être contrôlés afin de déterminer s'ils sont également concernés. En particulier, les autres lots susceptibles de contenir des produits retraités du lot défectueux doivent être examinés.

11.5 Des mesures correctives immédiates doivent être prises pour traiter la cause profonde du problème et pour éviter qu'il ne se reproduise. Un suivi actif de la mise en œuvre de ces mesures correctives doit être assuré.

11.6 Si nécessaire, des mesures de suivi appropriées, pouvant aller jusqu'au rappel du produit, doivent être prises après enquête et évaluation de la plainte.

11.7 Toutes les décisions et mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et référencées dans les dossiers de lots correspondants.

11.8 Les registres de réclamations doivent être régulièrement examinés afin de détecter toute indication de problèmes spécifiques ou récurrents nécessitant une attention particulière et pouvant justifier le rappel des produits commercialisés.

11.9 L'ABREVPA doit être informée si un fabricant envisage de prendre des mesures à la suite d'une fabrication potentiellement défectueuse, d'une détérioration du produit ou de tout autre problème grave de qualité d'un produit.

Rappels de produits

Une personne responsable de l'exécution et de la coordination des rappels doit être désignée, ainsi que du personnel suffisant pour gérer tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié. Cette personne doit généralement être indépendante du service commercial et

marketing. Si cette personne est différente de la personne autorisée, cette dernière doit être informée de toute opération de rappel.

11.10 Des procédures écrites doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour, pour l'organisation de toute activité de rappel. Les opérations de rappel doivent pouvoir être déclenchées rapidement, au moins jusqu'au niveau d'une pharmacie vétérinaire ou de tout point de vente de médicaments vétérinaire agréé.

11.11 Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels un produit donné peut avoir été distribué doivent être rapidement informées de toute intention de rappeler le produit parce qu'il est, ou est soupçonné d'être, défectueux.

11.12 Les registres de distribution doivent être facilement accessibles à une personne responsable des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients directement approvisionnés (y compris, pour les produits exportés, ceux qui ont reçu des échantillons pour des tests cliniques et des échantillons médicaux) pour permettre un rappel efficace.

11.13 L'avancement du processus de rappel doit être suivi et consigné. Les registres doivent inclure la manière dont le produit a été utilisé. Un rapport final doit être établi, incluant un rapprochement entre les quantités livrées et récupérées.

11.14 L'efficacité des mesures de rappel devrait être testée et évaluée de temps à autre.

11.15 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans un endroit sûr jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur sort. Cette décision doit être prise dans les meilleurs délais.

CHAPITRE 12 : AUTO-INSPECTION ET AUDITS DE QUALITÉ

Principe :

L'auto-inspection a pour but d'évaluer la conformité du fabricant aux BPF dans tous les aspects de la production et du contrôle qualité. Le programme d'auto-inspection doit être conçu pour détecter toute lacune dans la mise en œuvre des BPF et recommander les mesures correctives nécessaires. Les auto-inspections doivent être effectuées régulièrement et peuvent être réalisées en complément lors d'occasions exceptionnelles, par exemple en cas de rappel de produits, de rejets répétés ou d'annonce d'une inspection par les autorités de régulation. L'équipe responsable de l'auto-inspection doit être composée de personnes capables d'évaluer objectivement la mise en œuvre des BPF. Toutes les recommandations de mesures correctives doivent être mises en œuvre. La procédure d'auto-inspection doit être documentée et un programme de suivi efficace doit être mis en place.

Articles pour l'auto-inspection

12.1 Des instructions écrites d'auto-inspection doivent être établies afin de garantir un niveau d'exigences minimal et uniforme. Celles-ci peuvent inclure des questionnaires sur les exigences des BPF, couvrant au moins les points suivants :

- 12.1.1 Personnel ;
- 12.1.2 Locaux comprenant les installations pour le personnel ;
- 12.1.3 Entretien des bâtiments et des équipements ;
- 12.1.4 Stockage des matières premières et des produits finis ;
- 12.1.5 Équipement ;
- 12.1.6 Contrôles de production et en cours de fabrication ;
- 12.1.7 CQ ;
- 12.1.8 Documentation ;
- 12.1.9 Assainissement et hygiène ;
- 12.1.10 Programmes de validation et de revalidation ;
- 12.1.11 Étalonnage d'instruments ou de systèmes de mesure ;
- 12.1.12 Procédures de rappel ;
- 12.1.13 Gestion des plaintes ;
- 12.1.14 Contrôle des étiquettes ;
- 12.1.15 Résultats des auto-inspections précédentes et mesures correctives prises.

Équipe d'auto-inspection.

12.2 La direction doit constituer une équipe d'auto-inspection composée d'experts dans leurs domaines respectifs et familiarisés avec les BPF. Les membres de cette équipe peuvent être internes ou externes à l'entreprise.

Fréquence de l'auto-inspection

12.3 La fréquence des auto-inspections peut dépendre des exigences de l'entreprise, mais elle devrait idéalement être d'au moins une fois par an. Cette fréquence doit être précisée dans la procédure.

Rapport d'auto-inspection

12.4 Un rapport doit être établi à l'issue de l'auto-inspection. Ce rapport doit comprendre :

12.4.1 Constats d'auto-inspection ;

12.4.2 Évaluation et conclusions ;

12.4.3 Actions correctives recommandées.

Action de suivi

12.5 Un programme de suivi efficace doit être mis en place. La direction de l'entreprise doit évaluer le rapport d'auto-inspection et les mesures correctives, si nécessaire.

Audit qualité

12.6 Il peut être utile de compléter les auto-inspections par un audit qualité. Un audit qualité consiste en l'examen et l'évaluation de tout ou partie d'un système qualité dans le but précis de l'améliorer. Un audit qualité est généralement réalisé par des spécialistes externes ou indépendants, ou par une équipe désignée à cet effet par la direction. Ces audits peuvent également être étendus aux fournisseurs et aux sous-traitants.

Audits et approbation des fournisseurs

12.7 La personne responsable du contrôle qualité doit être chargée, avec les autres services concernés, d'approuver les fournisseurs qui peuvent fournir de manière fiable des matières premières d'emballage répondant aux spécifications établies.

12.8 Avant d'approuver un fournisseur et de l'inclure dans sa liste ou son cahier des charges, celui-ci doit être évalué. Cette évaluation doit tenir compte de son historique et de la nature des matières à fournir. Si un audit est requis, il doit déterminer sa capacité à se conformer aux normes BPF.

CHAPITRE 13 : QUALIFICATION ET VALIDATION

Principe :

Les principes de qualification et de validation s'appliquent à la fabrication de produits vétérinaires. Les BPF exigent que les fabricants identifient les travaux de validation nécessaires pour démontrer la maîtrise des aspects critiques de leurs opérations. Toute modification significative des installations, des équipements et des procédés susceptibles d'affecter la qualité du produit doit être validée. Une approche d'évaluation des risques doit être utilisée pour déterminer la portée et l'étendue de la validation.

PLANIFICATION DE LA VALIDATION

13.1 Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou un document équivalent.

13.2 Le PDV doit être un document de synthèse bref, concis et clair.

13.3 Le PDV doit contenir des données sur au moins les éléments suivants :

13.3.1 Politique de validation ;

13.3.2 Structure organisationnelle des activités de validation ;

13.3.3 Résumé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;

13.3.4 Format de documentation : le format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;

13.3.5 Planification et ordonnancement ;

13.3.6 Contrôle des changements ;

13.3.7 Référence aux documents existants.

13.4 Dans le cas de projets de grande envergure, il peut être nécessaire de créer des plans directeurs de validation distincts.

DOCUMENTATION

13.5 Un protocole écrit doit être établi, précisant les modalités de qualification et de validation. Ce protocole doit être examiné et approuvé. Il doit préciser les étapes critiques et les critères d'acceptation.

13.6 Un rapport faisant référence au protocole de qualification et/ou de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant les écarts observés et tirant les conclusions nécessaires, y compris les recommandations des changements nécessaires pour corriger les déficiences. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être documentée avec une justification appropriée.

13.7 Après avoir obtenu une qualification satisfaisante, une autorisation formelle pour l'étape suivante de qualification et de validation doit être émise sous la forme d'une autorisation écrite.

QUALIFICATION

Qualification de conception

13.8 Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements pourrait être la qualification de conception (QC).

13.9 La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

Qualification de l'installation

13.10 La qualification d'installation (QI) doit être effectuée sur les installations, systèmes et équipements nouveaux ou modifiés.

13.11 La QI devrait inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

13.11.1 Installation des équipements, de la tuyauterie, des services et de l'instrumentation vérifiés selon les dessins et spécifications techniques en vigueur ;

13.11.2 Collecte et compilation des instructions d'exploitation et de travail des fournisseurs et des exigences de maintenance ;

13.11.3 Exigences d'étalonnage ;

13.11.4 Vérification des matières de fabrication.

Qualification opérationnelle

13.12 La qualification opérationnelle (QO) doit suivre la qualification d'installation.

13.13 La QO doit inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

13.13.1 Tests élaborés à partir de la connaissance des processus, des systèmes et des équipements ;

13.13.2 Tests visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant limites de fonctionnement supérieures et inférieures, parfois appelées conditions du « pire des cas ».

13.14 L'obtention d'une qualification opérationnelle réussie doit permettre de finaliser les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences de maintenance préventive. Elle doit également permettre la mise en service officielle des installations, des systèmes et des équipements.

Qualification des performances

13.15 La qualification des performances (QP) doit suivre la réussite de la qualification d'installation et de la qualification opérationnelle.

13.16 Le QP doit inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

13.16.1 Essais, utilisant des matières de production, des substituts qualifiés ou des produits simulés qui ont été développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;

13.16.2 Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant des limites de fonctionnement supérieures et inférieures.

13.17 Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut dans certains cas être approprié à l'effectuer conjointement avec la QO.

Qualification des installations, systèmes et équipements établis (en service)

13.18 Des preuves doivent être disponibles pour justifier et vérifier les paramètres et les limites de fonctionnement des variables critiques de l'équipement en fonctionnement. De plus, l'étalonnage, le nettoyage, la maintenance préventive, les procédures d'exploitation, les procédures et registres de formation des opérateurs doivent être documentés.

VALIDATION DU PROCESSUS

13.19 Les exigences et principes décrits dans ce chapitre couvrent la validation initiale des nouveaux processus, la validation ultérieure des processus modifiés et la revalidation.

13.20 La validation des procédés doit normalement être réalisée avant la distribution et la vente du médicament vétérinaire (validation prospective). Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider les procédés lors de la production de routine (validation simultanée). Les procédés utilisés depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).

13.21 Les installations, systèmes et équipements à utiliser doivent être qualifiés et les méthodes d'analyse validées. Le personnel participant aux travaux de validation doit avoir reçu une formation appropriée.

13.22 Les installations, les systèmes, les équipements et les processus doivent être évalués périodiquement pour vérifier qu'ils fonctionnent toujours de manière valide.

Validation prospective

13.23 La validation prospective devrait inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

13.23.1 Brève description du processus ;

13.23.2 Résumé des étapes critiques du traitement à étudier ;

13.23.3 Liste des équipements/installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/surveillance/enregistrement) ainsi que leur état d'étalonnage

13.23.4 Spécifications du produit fini pour la sortie ;

13.23.5 Liste des méthodes d'analyse, le cas échéant ;

13.23.6 Contrôles en cours de fabrication proposés avec critères d'acceptation ;

13.23.7 Des essais supplémentaires doivent être effectués, avec des critères d'acceptation et une validation analytique, le cas échéant ;

13.23.8 Plan d'échantillonnage ;

13.23.9. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats

13.23.10 Fonctions et responsabilités ;

13.23.11 Calendrier proposé.

13.24 Grâce à ce procédé défini (comprenant les composants spécifiés), une série de lots du produit final peut être produite dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'essais et d'observations effectués devrait être suffisant pour permettre d'établir l'étendue normale des variations et des tendances et de fournir des données suffisantes pour l'évaluation. Il est généralement admis que trois lots/essais consécutifs conformes aux paramètres convenus constituent une validation du procédé.

13.25 Les lots fabriqués pour la validation du processus doivent avoir la même taille que les lots prévus à l'échelle industrielle.

13.26 S'il est prévu que des lots de validation soient vendus ou fournis, les conditions dans lesquelles ils sont produits doivent être entièrement conformes aux exigences des bonnes pratiques de fabrication, y compris le résultat satisfaisant de l'exercice de validation et (le cas échéant) l'autorisation de mise sur le marché.

Validation simultanée

13.27 Dans des circonstances exceptionnelles, il peut être acceptable de ne pas terminer un programme de validation avant le début de la production de routine.

13.28 La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.

13.29 Les exigences de documentation pour la validation simultanée sont les mêmes que celles spécifiées pour la validation prospective.

Validation rétrospective

13.30 La validation rétrospective n'est acceptable que pour les processus bien établis et sera inappropriée lorsque des changements récents ont été apportés à la composition du produit, aux procédures d'exploitation ou à l'équipement.

13.31 La validation de tels procédés doit s'appuyer sur des données historiques. Les étapes nécessaires nécessitent l'élaboration d'un protocole spécifique et la communication des résultats de l'analyse des données, aboutissant à une conclusion et à une recommandation. Les sources de données pour cette validation doivent inclure, sans s'y limiter, les enregistrements de traitement et de conditionnement des lots, les cartes de contrôle des procédés, les journaux de maintenance, les relevés de changements du personnel, les études d'aptitude des procédés, les données sur les produits finis, y compris les fiches de tendances et les résultats de stabilité au stockage.

13.32 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période d'examen, y compris ceux non conformes aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Des analyses

supplémentaires des échantillons conservés peuvent être nécessaires pour obtenir la quantité ou le type de données nécessaires à la validation rétrospective du procédé.

13.33 Pour la validation rétrospective, les données de dix à trente lots consécutifs doivent généralement être examinées pour évaluer la cohérence du processus, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.

VALIDATION DU NETTOYAGE

13.34 La validation du nettoyage doit être effectuée afin de confirmer l'efficacité d'une procédure de nettoyage. Le choix des limites de transfert des résidus de produits, des agents de nettoyage et de la contamination microbienne doit être logique et basé sur les matériaux concernés. Ces limites doivent être atteignables et vérifiables.

13.35 Il convient d'utiliser des méthodes d'analyse validées et suffisamment sensibles pour détecter les résidus ou les contaminants. La limite de détection de chaque méthode doit être suffisamment sensible pour détecter le niveau acceptable de résidus ou de contaminants.

13.36 Normalement, seules les procédures de nettoyage des surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il convient de prendre en compte les pièces sans contact. Les intervalles entre utilisation et nettoyage, ainsi que le nettoyage et la réutilisation, doivent être validés. Les intervalles et méthodes de nettoyage doivent être déterminés.

13.37 Pour les procédures de nettoyage de produits et procédés similaires, il est acceptable de sélectionner une gamme représentative de produits et procédés similaires. Une étude de validation unique, utilisant une approche du « pire des cas », peut être réalisée, prenant en compte les points critiques.

13.38 En règle générale, trois applications consécutives de la procédure de nettoyage doivent être effectuées et démontrées comme réussies afin de prouver que la méthode est validée.

13.39 « Tester jusqu'à ce que le nettoyage soit terminé » n'est pas considéré comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.

13.40 Des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent exceptionnellement être utilisés à la place des substances elles-mêmes, lorsque ces substances sont toxiques ou dangereuses.

CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

13.41 Des procédures écrites doivent être mises en place pour décrire les mesures à prendre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, d'un équipement de procédé, d'un environnement de procédé (ou d'un site), d'une méthode de production ou d'essai, ou de toute autre modification susceptible d'affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de contrôle des modifications doivent garantir la production de données justificatives suffisantes pour démontrer que le procédé révisé permettra d'obtenir un produit de la qualité souhaitée, conforme aux spécifications approuvées.

13.42 Toute modification susceptible d'affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doit être formellement demandée, documentée et acceptée. L'impact probable de la modification des installations, des systèmes et des équipements sur le produit doit être évalué, y compris une analyse des risques. La nécessité et l'étendue de la requalification et de la revalidation doivent être déterminées.

REVALIDATION

13.43 Les installations, systèmes, équipements et processus, y compris le nettoyage, doivent être évalués périodiquement afin de confirmer leur validité. En l'absence de modifications significatives, une revue prouvant que les installations, systèmes, équipements et processus répondent aux exigences prescrites justifie une revalidation.



CHAPITRE 14 : SYSTÈMES DE CHAUFFAGE, DE VENTILATION ET DE CLIMATISATION (CVC)

Principe :

Le chauffage, la ventilation et la climatisation (CVC) jouent un rôle important dans la fabrication de produits vétérinaires de qualité. Un système CVC bien conçu contribue également au confort de l'opérateur.

La conception du système CVC influence l'agencement architectural, notamment en ce qui concerne l'emplacement des sas, les entrées et les halls d'entrée. Ces éléments architecturaux influencent les cascades de pression différentielle et le contrôle de la contamination croisée. La prévention de la contamination et de la contamination croisée est un élément essentiel de la conception du système CVC. Compte tenu de ces aspects critiques, la conception du système CVC doit être prise en compte dès la phase de conception d'une usine pharmaceutique.

La température, l'humidité relative et la ventilation doivent être appropriées et ne doivent pas nuire à la qualité du produit vétérinaire pendant sa fabrication et son stockage, ni au bon fonctionnement de l'équipement.

Protection des produits et du personnel :

14.1 Les zones de fabrication où les matières premières et produits vétérinaires, les ustensiles et l'équipement sont exposés à l'environnement doivent être classées comme « zones propres ».

14.2 L'obtention d'une classification de zone propre spécifique dépend d'un certain nombre de critères qui doivent être pris en compte dès la conception et la qualification. Un équilibre entre ces différents critères est nécessaire pour créer une zone propre performante.

14.3 Tous les processus doivent être traités avec des systèmes de confinement appropriés déterminés par une analyse des risques biologiques (voir chapitre 1.1.4 Biosécurité et sûreté biologique) :

14.4 Certains des critères de base à prendre en compte devraient inclure :

14.4.1 Finitions et structure du bâtiment

14.4.1.1 Filtration de l'air

14.4.1.2 Taux de renouvellement d'air ou taux de rinçage

14.4.1.3 Pression ambiante

14.4.1.4 Emplacement des terminaux d'air et flux d'air directionnel

14.4.1.5 Température

14.4.1.6 Humidité

14.4.1.7 Flux de matières

14.4.1.8 Flux de personnel

14.4.1.9 Mouvement d'équipement

14.4.1.10 Processus en cours d'exécution

14.4.1.11 Conditions de l'air extérieur

14.4.1.12 Occupation

14.5 Les taux de filtration et de renouvellement de l'air doivent garantir que la classification de zone propre définie est atteinte.

14.6 Les taux de renouvellement d'air doivent être déterminés par le fabricant et le concepteur, en tenant compte de divers paramètres critiques. Le taux de renouvellement d'air doit être fixé à un niveau permettant d'atteindre la classification de zone propre requise.

14.7 Les taux de renouvellement d'air varient normalement entre 6 et 20 renouvellements d'air par heure et sont normalement déterminés par les considérations suivantes :

14.7.1 La qualité et la filtration de l'air soufflé

14.7.2 Particules générées par le processus de fabrication

14.7.3 Particules générées par les opérateurs

14.7.4 Configuration de la pièce et des emplacements d'alimentation et d'extraction d'air

14.7.5 Suffisamment d'air pour obtenir un effet de confinement

14.7.6 Suffisamment d'air pour faire face à la charge thermique de la pièce

14.7.7 Suffisamment d'air pour maintenir la pression ambiante requise

14.7.8 Chaque classe de zone propre doit être spécifiée comme répondant à la classification de zone propre dans des conditions « telles que construites », « au repos » ou « opérationnelles ».

14.7.9 Les matières et produits doivent être protégés de la contamination et de la contamination croisée à toutes les étapes de la fabrication. La contamination peut provenir de locaux inappropriés (par exemple, conception, agencement, finition).

14.7.10 Les contaminants doivent être éliminés par une ventilation efficace.

14.8 Les contaminants externes doivent être éliminés par une filtration efficace de l'air d'alimentation, le cœur du processus étant considéré comme la zone propre la plus rigoureusement contrôlée, protégée par le fait d'être entourée de zones propres de classification inférieure.

14.9 Les contaminants internes doivent être éliminés par dilution et rinçage de la pièce, ou par déplacement d'air.

Filtration de l'air :

14.10 Les matériaux des composants d'un système CVC doivent être choisis avec soin afin d'éviter toute contamination. Tout composant susceptible de libérer des particules ou des microbes dans le flux d'air doit être placé en amont des filtres finaux.

14.11 Les registres de ventilation, les filtres et autres services doivent être conçus et positionnés de manière à être accessibles depuis l'extérieur des zones de fabrication (vides de service ou couloirs de service) à des fins de maintenance.

14.12 Le personnel ne doit pas être une source de contamination. Les flux d'air doivent être planifiés en fonction de l'emplacement des opérateurs, afin de minimiser la contamination du produit par l'opérateur et de le protéger de l'inhalation de poussières.

14.13 Les composants de distribution d'air CVC doivent être conçus, installés et situés de manière à empêcher la propagation des contaminants générés dans la pièce.

14.14 Les diffuseurs d'air soufflé à forte induction (par exemple, ceux généralement utilisés pour la climatisation des bureaux) doivent, dans la mesure du possible, être évités dans les zones propres. Les diffuseurs d'air doivent être de type sans induction, introduisant l'air avec le moins d'induction possible afin de maximiser l'effet de rinçage.

14.15 Dans la mesure du possible, l'air doit être évacué à un niveau bas dans les pièces.

14.16 Les machines à air comprimé ne doivent jamais être utilisées pour nettoyer le matériel utilisé pour la fabrication du vaccin contre l'anthrax en raison du risque de dispersion des spores. Si cela est accepté, une évaluation des risques appropriée doit être réalisée pour étayer la justification.

Flux d'air unidirectionnel :

14.17 Un flux d'air unidirectionnel doit être utilisé, le cas échéant, pour assurer la protection du produit en fournissant un apport d'air propre sur le produit, minimisant ainsi la pénétration de contaminants provenant des zones environnantes.

14.18 L'échantillonnage doit être effectué dans les mêmes conditions environnementales que celles requises pour la transformation ultérieure du produit. Dans certains cas, des cabines d'échantillonnage situées dans les entrepôts sont utilisées. Ces cabines doivent généralement être équipées d'un écran anti-vent unidirectionnel pour garantir un flux d'air propre au-dessus du contenant lors de son ouverture.

14.19 La vitesse d'écoulement unidirectionnelle ne doit pas perturber la sensibilité des balances dans les zones de pesage. Si nécessaire, la vitesse peut être réduite pour éviter toute imprécision de la balance, à condition de maintenir un débit d'air suffisant pour assurer le confinement.

14.20 La position de l'opérateur par rapport à la source de dégagement de poussière et au flux d'air doit être déterminée afin de garantir qu'il ne se trouve pas sur le trajet d'un flux d'air susceptible de contaminer le produit.

Infiltration :

14.21 Les installations de fabrication doivent être maintenues en surpression par rapport à l'extérieur afin de limiter la pénétration de contaminants. Si les installations doivent être maintenues en dépression par rapport à la température ambiante afin d'empêcher la fuite de produits nocifs vers l'extérieur (tels que la pénicilline et les hormones), des précautions particulières doivent être prises.

14.22 L'emplacement de l'installation à pression négative doit être soigneusement étudié en fonction des zones qui l'entourent, et une attention particulière doit être accordée à la bonne étanchéité de la structure du bâtiment.

14.23 Les zones de pression négative doivent, dans la mesure du possible, être entourées de zones environnantes alimentées en air pur, de sorte que seul de l'air pur puisse s'infiltrer dans la zone contrôlée.

Contamination croisée :

14.24 Lorsque différents produits sont fabriqués en même temps, dans des zones/cabines différentes, dans un local de fabrication de doses solides orales multi produits, des mesures doivent être prises pour garantir que la poussière ne puisse pas se déplacer d'une cabine à une autre.

14.25 Une circulation d'air directionnelle adéquate et un système de cascade de pression peuvent contribuer à prévenir la contamination croisée. La cascade de pression doit être telle que le flux d'air s'écoule du couloir propre vers les cabines, ce qui permet de contenir la poussière.

14.26 Le couloir doit être maintenu à une pression plus élevée que les cabines, et les cabines à une pression plus élevée que la pression atmosphérique.

14.27 Le confinement peut normalement être obtenu par le concept de déplacement (faible différentiel de pression, débit d'air élevé), ou le concept de différentiel de pression (différentiel de pression élevé, faible débit d'air), ou le concept de barrière physique.

14.28 Lorsque de grandes quantités de poussière sont générées au cours du processus de production, il est préférable d'utiliser le concept de déplacement.

14.29 Lorsque peu ou pas de poussière est générée au cours du processus de production, il est préférable d'utiliser le concept de différentiel de pression.

14.30 Le choix du régime de cascade de pression et le choix de la direction du flux d'air doivent être considérés en fonction du produit et de la méthode de traitement utilisée.

14.31 Les produits hautement puissants doivent être fabriqués sous une cascade de pression négative par rapport à la pression atmosphérique. La cascade de pression de chaque installation doit être évaluée individuellement en fonction du produit manipulé et du niveau de protection requis.

14.32 La structure du bâtiment doit faire l'objet d'une attention particulière en raison de la conception en cascade de pression.

14.33 Des plafonds et des murs hermétiques, des portes bien ajustées et des luminaires scellés doivent être en place.

14.34 Les dispositifs de contrôle et de surveillance de la pression utilisés doivent être étalonnés et qualifiés. Leur conformité aux spécifications doit être vérifiée et consignée régulièrement. Suite à une analyse des risques, les dispositifs de contrôle de la pression doivent être reliés à un système d'alarme.

14.35 Lorsque des systèmes de contrôle manuel sont utilisés, ceux-ci doivent être configurés lors de la mise en service et ne doivent pas être modifiés à moins que d'autres conditions du système ne changent.

14.36 Les portes doivent s'ouvrir côté haute pression et être équipées de ferme-portes automatiques. Les ressorts de ferme-porte, s'ils sont utilisés, doivent être conçus pour maintenir la porte fermée et empêcher la différence de pression de l'ouvrir. Les portes coulissantes sont déconseillées.

14.37 Les systèmes centraux d'extraction de poussière doivent être interconnectés avec les systèmes de traitement d'air appropriés, afin de garantir leur fonctionnement simultané.

14.38 Il convient d'éviter tout déséquilibre de pression entre les cabines adjacentes reliées par un conduit d'extraction de poussière commun.

14.39 L'air ne doit pas circuler de la pièce à pression la plus élevée vers la pièce à pression la plus basse, via le conduit d'extraction de poussière.

Température et humidité relative :

14.40 La température maximale et minimale ainsi que l'humidité relative doivent être contrôlées, surveillées et enregistrées, le cas échéant, afin de garantir la conformité aux exigences relatives aux matériaux et aux produits, et d'assurer le confort de l'opérateur si nécessaire.

14.41 La plage de fonctionnement ou tolérance entre les températures minimales et maximales acceptables ne doit pas être trop proche.

14.42 Les cabines ou suites traitant des produits nécessitant une faible humidité doivent avoir des murs et des plafonds bien étanches et doivent également être séparées des zones adjacentes à humidité plus élevée, au moyen de sas appropriés.

14.43 Les humidificateurs doivent être évités autant que possible, car ils peuvent devenir une source de contamination (par exemple, développement microbologique). Si une humidification est nécessaire, elle doit être réalisée par des moyens appropriés, comme l'injection de vapeur dans le flux d'air. Une évaluation de la contamination du produit vétérinaire doit être réalisée afin de déterminer si l'humidification nécessite de la vapeur pure ou propre.

14.44 Les systèmes d'humidification doivent être bien drainés. Aucune condensation ne doit s'accumuler dans les systèmes de traitement d'air.

14.45 D'autres appareils d'humidification tels que les systèmes d'évaporation, les atomiseurs et les vaporisateurs d'eau ne doivent pas être utilisés en raison du risque possible de contamination microbienne.

14.46 Le matériau des conduits à proximité de l'humidificateur ne doit pas ajouter de contaminants à l'air qui ne seront pas filtrés en aval.

14.47 Les filtres à air finaux ne doivent pas être installés immédiatement en aval des humidificateurs.

14.48 Il convient d'isoler les surfaces froides afin d'éviter la condensation dans la zone propre ou sur les composants de traitement d'air, où une humidité élevée est requise.

14.49 Des sècheurs chimiques peuvent être utilisés pour atteindre des conditions inférieures à 45 % d'humidité relative à une température de 22 °C. Les sècheurs ou déshumidificateurs chimiques utilisant un dessiccant, tel que le gel de silice ou le chlorure de lithium, pour éliminer l'humidité de l'air doivent être équipés de roues déshydratantes non pelables et ne doivent pas favoriser la prolifération microbienne.

Contrôle de la poussière

14.50 Dans la mesure du possible, la contamination par les poussières ou les vapeurs doit être éliminée à la source. Une extraction ponctuelle, aussi proche que possible du point de production des poussières, doit être utilisée.

14.51 L'extraction ponctuelle doit se faire sous la forme d'une extraction à grande vitesse fixe

14.52 Les conduits d'extraction de poussière doivent être conçus de manière à avoir une vitesse de transfert suffisante pour garantir que la poussière est évacuée et ne se dépose pas dans les conduits.

14.53 La vitesse de transfert requise doit être déterminée car elle dépend de la densité de la poussière (plus la poussière est dense, plus la vitesse de transfert doit être élevée, par exemple 15 à 20 m/s).

14.54 L'extraction de faible puissance doit permettre d'aspirer l'air vers le bas et loin du visage de l'opérateur. Les grilles d'extraction doivent être positionnées stratégiquement pour éloigner l'air de l'opérateur, tout en l'empêchant de contaminer le produit.

14.55 Lorsqu'il s'agit de produits particulièrement nocifs, des mesures supplémentaires, telles que la manipulation des produits vétérinaires dans des boîtes à gants ou l'utilisation d'une technologie d'isolateur barrière, doivent être utilisées.

14.56 Pour les produits tels que les hormones ou les produits vétérinaires très puissants, les opérateurs doivent porter des vêtements totalement fermés, avec un système de respiration d'air.

Protection de l'environnement :
Poussière d'air d'échappement :

14.57 Les points d'évacuation de l'air d'échappement des installations pharmaceutiques, tels que ceux des sécheurs à lit fluidisé et des équipements d'enrobage de comprimés, ainsi que l'air d'échappement des systèmes d'extraction de poussière, transportent de lourdes charges de poussière et doivent être dotés d'une filtration adéquate pour éviter la contamination ambiante.

14.58 Lorsque les poudres ne sont pas très puissantes, les filtres finaux d'un système d'évacuation des poussières doivent être des filtres à poussières fines ayant une classification de filtre F9 selon les normes de filtre EN779.

14.59 Lorsque des substances nocives telles que la pénicilline, les hormones, les poudres toxiques et les enzymes sont dégagées, les filtres finaux doivent être des filtres HEPA avec au moins une classification H12 selon les normes de filtrage EN1822, le cas échéant.

14.60 Pour les systèmes d'échappement où le contaminant rejeté est considéré comme particulièrement dangereux, il peut être nécessaire d'installer deux rangées de filtres HEPA en série, afin de fournir une protection supplémentaire en cas de défaillance du premier filtre.

14.61 Lors de la manipulation de composés dangereux, des boîtiers de filtre à changement sûr, également appelés filtres « bag-in bag-out », doivent être utilisés.

14.62 Tous les bancs de filtres doivent être équipées de jauges d'indication de différence de pression pour indiquer la charge de poussière du filtre et doivent être marquées de la résistance au nettoyage et de la résistance au changement du filtre.

14.63 La surveillance des filtres doit être effectuée à intervalles réguliers afin d'éviter une charge excessive des filtres qui pourrait forcer les particules de poussière à travers le milieu filtrant ou provoquer l'éclatement des filtres, entraînant une contamination ambiante.

14.64 Des systèmes de surveillance des données informatiques plus sophistiqués peuvent être installés, avec des plans de maintenance préventive par enregistrement des tendances.

14.65 Un système de surveillance automatisé doit être capable d'indiquer toute condition hors spécifications sans délai au moyen d'une alarme ou d'un système similaire.

14.66 Les dépoussiéreurs à secoueur mécanique ne doivent pas être utilisés pour les applications où un flux d'air continu est requis.

14.67 Lorsque des épurateurs humides sont utilisés, la poussière et les boues doivent être évacuées vers un système de drainage approprié.

14.68 La qualité de l'air d'échappement doit être déterminée pour vérifier si l'efficacité de filtration est adéquate avec tous les types de dépoussiéreurs et d'épurateurs humides.

Élimination des fumées

14.69 Le contrôle des fumées, des poussières et des effluents doit être conçu, installé et exploité de manière à ce qu'ils ne deviennent pas des sources possibles de contamination ou de contamination croisée, par exemple un point d'évacuation d'air d'échappement situé à proximité de l'entrée d'air frais du système de chauffage, ventilation et climatisation (CVC).

14.70 L'élimination des fumées doit être effectuée au moyen d'épurateurs humides ou d'épurateurs chimiques secs (épurateurs à lit profond).

14.71 Les épurateurs humides pour l'élimination des fumées doivent normalement contenir divers produits chimiques ajoutés à l'eau pour augmenter l'efficacité de l'adsorption.

14.72 Les épurateurs à lit profond doivent être conçus avec des filtres à charbon actif ou des milieux granulaires à adsorption chimique. Le milieu chimique des épurateurs à lit profond doit être adapté à l'effluent traité.

Systèmes Recirculation CVC

14.73 Il ne devrait y avoir aucun risque de contamination ou de contamination croisée (y compris les fumées et les substances volatiles) en raison de la recirculation de l'air.

14.74 En fonction des contaminants en suspension dans l'air dans le système de retour d'air, l'utilisation d'air recyclé est généralement acceptable, à condition que des filtres HEPA soient installés dans le flux d'air d'alimentation pour éliminer les contaminants et ainsi prévenir la contamination croisée. Les filtres HEPA utilisés dans cette application doivent être classés H13 selon la norme EN1822.

14.75 Les filtres HEPA peuvent ne pas être requis lorsque le système de traitement de l'air dessert une installation à produit unique et qu'il est prouvé qu'il n'y a aucune possibilité de contamination croisée.

14.76 La recirculation de l'air provenant de zones où la poussière pharmaceutique n'est pas générée, comme les emballages secondaires, peut ne pas nécessiter de filtres HEPA dans le système.

14.77 Les filtres HEPA peuvent être situés dans l'unité de traitement d'air ou placés en position terminale.

14.78 La poussière provenant de processus hautement toxiques ne doit jamais être recirculée dans le système CVC.

Systèmes d'air frais complets

14.79 Le degré de filtration de l'air d'échappement doit être déterminé en fonction des contaminants de l'air d'échappement et des réglementations environnementales locales.

14.80 Les roues de récupération d'énergie ne doivent généralement pas être utilisées dans les installations multi-produits. L'utilisation de roues de récupération d'énergie ne doit pas constituer une source de contamination potentielle.

14.81 Il convient d'éviter tout risque de fuite d'air entre l'air d'alimentation et l'air d'échappement lors du passage dans la roue. Les pressions relatives entre les systèmes d'alimentation et d'échappement doivent être telles que le système d'échappement fonctionne à une pression inférieure à celle du système d'alimentation.

Mise en service, qualification et Mise en service de la maintenance :

14.82 La mise en service doit impliquer la configuration, l'équilibrage, le réglage et le test de l'ensemble du système CVC, afin de garantir que le système répond à toutes les exigences, telles que spécifiées dans la spécification des besoins de l'utilisateur, et aux capacités spécifiées par le concepteur ou le développeur.

14.83 Les dossiers d'installation du système doivent fournir des preuves documentées de toutes les capacités mesurées du système.

14.84. Les données doivent inclure des éléments tels que les valeurs de conception et les valeurs mesurées des débits d'air, des débits d'eau, des pressions du système et des ampérages électriques. Ces données doivent figurer dans les manuels d'utilisation et de maintenance.

14.85 Les tolérances acceptables pour tous les paramètres du système doivent être spécifiées avant de commencer l'installation physique

14.86 Une formation doit être dispensée au personnel après l'installation du système et doit inclure l'exploitation et la maintenance.

14.87 Les manuels d'exploitation et de maintenance, les schémas, les protocoles et les rapports doivent être conservés comme documents de référence pour toute modification et mise à niveau future du système.

14.88 La mise en service doit être un préalable de la qualification et de la validation du système.

Qualification :

14.89 La qualification du système CVC doit être décrite dans un Plan Directeur de Validation (PDV).

14.90 Il doit définir la nature et l'étendue des tests, les procédures et protocoles de test à suivre.

14.91 Les étapes de la qualification du système CVC doivent inclure la qualification de la conception, la qualification de l'installation, la qualification opérationnelle et la qualification des performances.

14.92 Les paramètres critiques et non critiques doivent être déterminés au moyen d'une analyse des risques pour tous les composants, sous-systèmes et commandes de l'installation CVC.

14.93 Tous les paramètres susceptibles d'affecter la qualité du produit pharmaceutique doivent être considérés comme un paramètre critique.

14.94 Les systèmes et composants non critiques doivent être soumis aux bonnes pratiques d'ingénierie et ne nécessitent pas nécessairement une qualification complète.

14.95 Une procédure de contrôle des modifications doit être suivie lorsque des modifications sont prévues au système CVC, à ses composants et à ses contrôles qui peuvent affecter les paramètres critiques.

14.96 Les conditions de conception et les plages de fonctionnement normales doivent être définies aussi larges que possible pour définir des paramètres réalisables de manière réaliste.

14.97 Tous les paramètres doivent se situer dans les conditions de conception lors de la qualification opérationnelle du système. Les conditions peuvent s'écarter des conditions de conception lors des procédures d'exploitation normales, mais doivent rester dans les limites de fonctionnement.

14.98 Les résultats hors limites (par exemple, les écarts par rapport aux limites d'action) doivent être enregistrés et faire partie des dossiers de fabrication des lots.

14.99 Une tolérance très stricte à l'humidité relative, mais une large tolérance à la température, ne devrait pas être acceptable car les écarts entre les conditions de température maximale et minimale entraîneront un écart automatique de la condition d'humidité.

14.100 Pour une installation pharmaceutique, certains des paramètres typiques du système CVC qui doivent être qualifiés peuvent inclure :

14.100.1 Température;

14.100.2 Humidité relative;

14.100.3 Quantités d'air à fournir pour tous les diffuseurs ;

14.100.4 Quantités d'air de retour ou d'air extrait ;

14.100.5 Taux de renouvellement de l'air ambiant ;

14.100.6 Pressions ambiantes (différences de pression) ;

14.100.7 Modèles de flux d'air ambiant ;

14.100.8 Vitesses d'écoulement unidirectionnelles ;

14.100.9 Vitesses du système de confinement ;

14.100.10 Tests de pénétration des filtres HEPA ;

14.100.11 Comptage des particules dans la pièce ;

14.100.12 Fréquence de nettoyage des cabines ;

14.100.13 Dénombrements microbiologiques de l'air et des surfaces, le cas échéant ;

14.100.14 Opération de dépoussiérage ;

14.100.15 Systèmes d'avertissement/d'alarme, le cas échéant.

14.101 L'intervalle de temps maximal entre les tests doit être défini par le fabricant. Le type d'installation testée et le niveau de protection du produit doivent être pris en compte. (Le tableau ci-dessous donne des intervalles à titre indicatif uniquement. Les périodes de test réelles peuvent être plus ou moins fréquentes, selon le produit et le procédé.)

Calendrier des tests pour démontrer la conformité continue

Paramètre de test	Classe de zone propre	Temps maximum Intervalle	Procédure de test
Test de comptage de particules (Vérification de Propreté)	Toutes les classes	6 mois	Comptage des particules de poussière et impression des résultats. Le nombre de mesures et la position des tests doivent être conformes à la norme ISO.14644-1 Annexe B
Différence de pression d'air (pour vérifier l'absence de contamination Croisée)	Toutes les classes	12 Mois	Les relevés de pression différentielle à produire ou pour les installations critiques doivent être consignés quotidiennement, de préférence en continu. Une pression différentielle de 15 Pa entre les différentes zones est recommandée. Conformément à la norme ISO 14644-3. Annexe B5
Volume du flux d'air (Pour vérifier les taux de renouvellement d'air)	Toutes les classes	12 Mois	Les relevés de débit d'air pour les grilles d'alimentation et de retour d'air doivent être mesurés et les taux de renouvellement d'air doivent être calculés. Conformément à la norme ISO 14644-3 Annexe B13
Vitesse du flux d'air (Pour vérifier le flux unidirectionnel ou conditions d'endiguement)	Toutes les classes	12 Mois	Mesure des vitesses d'air pour les systèmes de confinement et de protection contre les écoulements unidirectionnels. Conformément à la norme ISO 14644-3. Annexe B4

14.102 La requalification périodique des paramètres doit être effectuée aux intervalles réguliers, par exemple annuellement.

14.103 La requalification doit également être effectuée lorsqu'un changement susceptible d'affecter les performances du système se produit.

14.104 Le tableau ci-dessous présente les concentrations de particules admissibles pour différentes classifications de zones propres, ainsi qu'une comparaison entre les différentes normes applicables. La norme ISO 14644 a remplacé les normes américaines et normes britanniques, mais celles-ci sont présentées à titre comparatif uniquement. Les classes ISO 1 à 4 ne s'appliquent pas aux installations pharmaceutiques, mais sont incluses pour compléter le tableau.

Normes d'environnement contrôlé

ISO numér o de classifi cation (N)	Limites de concentration maximales (particules/m ³ d'air) pour les particules égales et plus grandes que les tailles considérées ci-dessous.						Équivalent approximatif			
							Normes fédérale américaine	BS522 9 51989	CEE (BP F)	
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5µm	1 µm	5 µm	209E	209D		
ISO Classe 1	10	2								
ISO Classe 2	100	24	10	4			M1			
ISO Classe 3	1 000	237	102	35	8		M1.5	1	(C)	
ISO Classe 4	10,000	2 370	1 020	352	83		M2.5	10	(D)	
ISO Classe 5 (U)	100,000	23,70 0	10,20 0	3 520	832	29	M3.5	100(U)	E	UN
ISO Classe 5 (N)	100,000	23,70 0	10,20 0	3 520	832	20	M3.5	100(N)	F	B

ISO Classe 6	1 000,000	237 000	102,0 00	35 200	8,320	293	M4.5	1 000	G ou H	
ISO Classe 7				352,000	83,200	2,930	M5.5	10 000	J	C
ISO Classe 8				3 520 00000	832 000	29,300	M6.5 M.7	100 000	K	D
Classe ISO 9				35 200,000	8, 320,000	293,000			L	

U = écoulement unidirectionnel, N = écoulement non unidirectionnel ou turbulent Maintenance.

14.105 Un programme de maintenance préventive planifié, des procédures et des registres pour le système CVC doivent être mis en place. Ces registres doivent être conservés.

14.106 Une formation appropriée doit être dispensée au personnel de maintenance.

14.107 Les filtres HEPA ne doivent être changés que par des spécialistes ou du personnel qualifié.

14.108 Toute activité de maintenance doit être évaluée de manière critique afin de déterminer tout impact sur la qualité du produit, y compris une éventuelle contamination. 14.109 Les activités de maintenance doivent normalement être programmées pour avoir lieu en dehors des heures de production, et tout arrêt du système doit être évalué en vue d'une éventuelle requalification d'une zone qui pourrait être requise à la suite d'une interruption du service.

CHAPITRE 15 : TRAITEMENT DE L'EAU

Principe :

L'eau est essentielle à la production de médicaments. Différentes limites de contamination sont fixées par les normes régionales et nationales. Les BPF doivent être intégrées au principe de production pharmaceutique afin de garantir la conformité des eaux usées aux spécifications.

Chaque étape de production de l'eau à usage pharmaceutique comporte une description des fonctions fondamentales des composants de traitement qui constituent l'entrée du système de traitement, le traitement lui-même et les sorties, y compris une vue dynamique de la fonctionnalité du système, du contrôle et du calendrier de démarrage et de fin.

Ces chapitres présentent les principales recommandations et spécifications des exigences pour assurer la production de l'eau à usage pharmaceutique basée sur BPF

Généralités :

15.1 Les systèmes de traitement de l'eau doivent être conçus, construits, installés, entretenus et adaptés pour garantir une production fiable et constante d'eau de qualité appropriée.

15.2 Les composants, l'équipement, les instruments de contrôle et de mesure du système de traitement de l'eau doivent être étiquetés.

15.3 Les canalisations, les vannes, les instruments de surveillance et de mesure doivent être marqués et étiquetés et le sens d'écoulement doit être indiqué.

15.4 Tous les instruments de mesure doivent être étalonnés et l'étalonnage doit être enregistré. Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'étiqueter chaque instrument comme preuve d'étalonnage (date d'étalonnage, date de réalisation, date d'échéance).

15.5 Tous les composants des systèmes de traitement de l'eau, y compris les distillateurs, doivent faire l'objet d'une maintenance, d'une validation et d'une surveillance régulières et planifiées. Toutes les opérations de maintenance, de validation et de surveillance doivent être documentées.

15.6 Le fabricant doit surveiller tous les composants du système de traitement de l'eau et les étapes de traitement pour garantir que l'eau est conforme aux spécifications requises.

15.7 Les sources d'eau, les procédures de traitement, l'efficacité du système de traitement de l'eau, la qualité de l'eau traitée pour la production et les résultats de la surveillance microbiologique ou de la contamination par les endotoxines doivent être dans les limites conformes aux spécifications (par exemple pour la qualité de l'eau à usage pharmaceutique indiquée dans le dossier du produit final).

15.8 Les systèmes de traitement de l'eau doivent être séparés du système de traitement de l'eau « interne ».

Sources d'eau potable à usage pharmaceutique

15.9 Bien que l'eau potable soit utilisée comme eau d'alimentation pour la préparation d'Eau à Usage Pharmaceutique (EUP), des méthodes de contrôle appropriées, une surveillance continue et des spécifications appropriées concernant la qualité chimique et microbienne de l'eau potable doivent être mises en place, ainsi que des analyses périodiques. Pour optimiser l'efficacité des

procédés de traitement de l'eau en interne, le prétraitement de l'eau d'alimentation doit permettre d'éliminer efficacement les différents contaminants.

15.10 L'évaluation des risques liés aux contaminants doit être menée à deux niveaux : d'une part, pour les contaminants eux-mêmes (c'est-à-dire le danger qu'ils représentent pour le consommateur ou l'usage prévu) ; d'autre part, pour la probabilité de leur présence ou de leur quantité dans un cas donné. Le site, le type d'approvisionnement en eau et les éventuelles variations saisonnières doivent être pris en compte.

15.11 Une source importante d'eau brute pour les usines est l'eau du robinet municipale (ou civile), ou une combinaison d'eau du robinet et d'eau de puits. En l'absence d'eau du robinet municipale, l'eau de puits constitue une source importante pour l'eau potable et l'industrie pharmaceutique.

L'eau achetée en vrac nécessite une évaluation du fournisseur et une certification agréée, comme pour toute autre matière première. Le véhicule de livraison doit être homologué pour la distribution d'eau potable. Une surveillance environnementale continue des zones d'approvisionnement en eau est recommandée.

Contaminants dans l'eau et leur élimination :

15.12 Les principales catégories de contaminants présents dans l'eau peuvent être des minéraux, des métaux lourds, divers dépôts organiques et microbiens, des contaminants d'origine humaine, ainsi que des polluants issus des activités industrielles et agricoles. Avant de prendre une décision concernant l'approvisionnement en eau pour la production pharmaceutique, une analyse et une surveillance détaillées du site et de l'environnement de la source doivent être réalisées.

15.13 L'élimination de la turbidité et des colloïdes est essentielle et constitue généralement la première étape du traitement de l'eau. Une filtration est généralement nécessaire pour éliminer les particules (éventuellement libérées par les adoucisseurs et les équipements en aval) et les micro-organismes (algues, protozoaires, bactéries).

Les colloïdes faiblement chargés électriquement doivent être éliminés par des floculats après filtration des matières en suspension. La teneur en aluminium des floculats, comme le sulfate d'aluminium, peut devenir critique et doit être contrôlée, notamment en cas d'utilisation de l'eau à usage pharmaceutique.

La technologie des procédés de prétraitement de l'eau d'alimentation doit éliminer les minéraux problématiques tels que le calcium, le magnésium (pour éviter la précipitation de ces sels minéraux sur les surfaces chauffantes des chaudières), le fer et le manganèse (pour éviter la décoloration de l'eau et les réactions avec les composants des médicaments, ou les catalyseurs d'action dans les processus de décomposition).

Une teneur élevée en sels de calcium et de magnésium peut interférer avec d'autres processus de traitement de l'eau et doit être éliminée par un équipement d'adoucissement, suivi d'un échangeur d'ions ou d'unités d'osmose inverse.

15.14 Les contaminants gazeux dissous dans l'eau tels que le dioxyde de carbone, le sulfure d'hydrogène et les composés du phosphore (ions phosphates) peuvent réagir avec d'autres contaminants minéraux ou métaux, ou modifier le pH de l'eau et provoquer des précipitations et

doivent donc être éliminés pendant le processus de prétraitement en utilisant des méthodes efficaces.

15.15 La contamination par des ions métalliques tels que le cuivre, l'aluminium et les métaux lourds (plomb, cadmium, arsenic, zinc, mercure, etc.) peut entraîner de graves problèmes techniques, chimiques et sanitaires. Il convient donc de les éliminer jusqu'au niveau autorisé par la législation. Les méthodes de traitement doivent être validées et l'eau analysée régulièrement.

15.16 Les contaminants biologiques présents dans l'eau potable doivent être éliminés lors du prétraitement car leur présence peut entraîner la formation de biofilm.

15.17 L'élimination insuffisante des contaminants microbiens par prétraitement (filtration, adsorption ou échange d'ions insuffisants) doit être complétée ou corrigée par des mesures de traitement appropriées telles que la désinfection, le traitement thermique ou chimique, afin d'obtenir une eau potable de qualité acceptable.

15.18 La chaleur doit être préférée aux désinfectants chimiques car ces derniers produisent des sous-produits.

15.19 Une chaleur appropriée est l'une des méthodes de désinfection les plus fiables des réseaux d'eau. Le fabricant doit enregistrer la durée et la température du cycle de désinfection thermique, par exemple une heure à plus de 60 °C pour l'eau purifiée (EP) et en circulation continue à une température supérieure à 70 °C pour l'eau pour préparations injectables (EPPI). Ce temps de contact doit être validé.

15.20 La lumière ultraviolette (UV) est bactéricide, mais ne doit pas être « stérilisante », car l'eau peut atténuer rapidement le rayonnement. La conception et la maintenance du système sont essentielles. La durée de vie de la lampe est généralement inférieure à 12 mois et son utilisation doit être consignée.

15.21 Lorsque la désinfection de l'eau potable est effectuée par l'ozone, celui-ci doit être « éliminé » avant que l'eau ne soit utilisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques, car il pourrait dégrader les substances actives de produits pharmaceutiques vétérinaires.

15.22 L'ozone réduit également la teneur en carbone organique total (COT) de l'eau. Il peut être éliminé par la lumière ultraviolette (UV) à 254 nm en le réduisant en oxygène.

15.23 Lorsque le chlore et d'autres représentants de la famille des halogènes sont utilisés comme désinfectants, il convient de veiller à ce que leurs sous-produits soient éliminés.

15.24 Les matériaux de construction du système doivent être inertes lors de l'utilisation de désinfectants de la famille des halogènes, car ils provoquent une corrosion considérable même lors de l'utilisation d'acier inoxydable de haute qualité.

15.25 Les produits chimiques de la famille des peroxygènes, tels que le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique et le peroxitane, peuvent être utilisés pour la désinfection des systèmes et le traitement des équipements. Comme toutes les autres substances utilisées, ils doivent être fournis par des fournisseurs agréés, avec les spécifications et la documentation appropriées.

15.26 L'utilisation d'aldéhydes est déconseillée en raison de leurs vapeurs toxiques et de leurs résidus persistants.

15.27 Le fabricant est responsable de la qualité interne de l'eau potable. L'eau des réseaux de recirculation municipaux doit être traitée en raison des variations de qualité, de la charge microbienne et des variations saisonnières naturelles. L'eau brute, même conforme aux normes de potabilité, doit être traitée avant utilisation dans la fabrication pharmaceutique.

15.28 Le traitement supplémentaire de l'eau potable avant les étapes de purification interne de l'eau potable se limite généralement à la filtration, à l'adoucissement et à l'adsorption sur charbon actif ou au bisulfite pour éliminer les désinfectants, comme le chlore. Si le fabricant possède un puits ou une autre source d'eau naturelle, toutes les étapes de prétraitement et de purification sur le site de fabrication doivent être respectées afin de garantir que l'eau répond aux exigences de qualité de la pharmacopée.

15.29 La déchloration de l'eau municipale ou de l'eau provenant de réservoirs de stockage avec un désinfectant au chlore doit être effectuée soit par une étape de filtration au charbon actif (CA), soit par une injection de bisulfite.

15.30 L'origine et la source du charbon actif doivent être vérifiées. Le charbon issu du pétrole est préférable au charbon végétal. Ce dernier peut contenir des concentrations élevées de métaux lourds, dont la teneur doit être vérifiée.

15.31 Le lit de charbon actif (CA) doit être désinfecté quotidiennement, ou au minimum, chaque semaine, et de préférence avec de la vapeur.

15.32 Il devrait y avoir des procédures détaillées couvrant la manipulation de l'eau potable et l'entretien/la maintenance du système d'approvisionnement en eau sur le site de fabrication.

15.33 Il devrait y avoir des procédures et des spécifications pour l'utilisation prévue et pour la réalisation de l'échantillonnage et des tests (méthodes de test) selon un programme écrit.

15.34 Les méthodes officielles d'analyse de l'eau d'alimentation des unités de traitement des eaux usées (UTE) ou de l'eau des puits ou des robinets municipaux doivent confirmer que l'eau est potable et exempte de composés dangereux (pesticides, engrais tels que nitrates, phosphates, herbicides, carburants, contamination fécale, etc.) provenant de l'environnement ou des procédures d'entretien de l'approvisionnement en eau (huiles de lubrification des pompes ou produits chimiques de désinfection). Les méthodes d'analyse doivent être validées.

Stockage de l'eau :

Stockage à grande échelle d'eau brute non traitée

15.35 Le stockage à grande échelle d'eau non traitée doit être évité autant que possible. Cependant, pour garantir la continuité de la production, un approvisionnement continu en eau potable doit être assuré. Si l'approvisionnement en eau est irrégulier, un stockage à grande échelle d'eau brute, non traitée ou potable en vrac est nécessaire. « À grande échelle » n'a pas de définition précise ; le volume du stockage dépend des conditions locales, par exemple des approvisionnements en eau intermittents, ainsi que de la nature et du volume de la production.

15.36 Pour le stockage, il est préférable d'utiliser les citernes en béton ou en acier. Évitez les matériaux en plastique ou en caoutchouc, car ils peuvent être à l'origine de fuites et d'odeurs inconnues provenant de plastifiants tels que les phtalates.

15.37 Le réservoir de stockage doit être construit de manière appropriée et doit empêcher les insectes, les oiseaux et les animaux d'entrer.

15.38 La surveillance et l'inspection physique des réservoirs de stockage et de la qualité de l'eau stockée doivent être effectuées à intervalles réguliers.

15.39 Le réservoir de stockage doit être vidé et nettoyé à intervalles réguliers conformément aux procédures écrites et aux registres conservés.

15.40 Il est nécessaire de désinfecter le réservoir de stockage. En cas d'utilisation de chlore, une concentration de 1 à 2 ppm doit être vérifiée régulièrement, surtout si l'eau est exposée au soleil.

Stockage à petite échelle de l'eau purifiée :

15.41 Si l'eau à usage pharmaceutique n'est pas produite au « point d'utilisation », elle doit être stockée dans des réservoirs de petite taille.

15.42 Le stockage post-traitement d'eau hautement purifiée en vrac présente un risque élevé de récontamination par des micro-organismes et autres contaminants. Pour prévenir toute contamination ou prolifération microbienne, l'eau doit être maintenue chaude et en circulation continue.

15.43 Après l'étape de purification finale, l'eau purifiée ou l'eau pour injection ou d'autres qualités d'eau pour perfusion doivent être stockées à 70 °C ou plus et dans un système fermé avec une circulation continue à une vitesse linéaire de 1 à 2 m/s ou plus.

15.44 La conception du système doit inclure des surfaces lisses, de l'eau en mouvement, l'absence de zones mortes et des clapets anti-retour.

15.45 Normalement, des échangeurs de chaleur doivent être utilisés à chaque point de prélèvement si l'eau est stockée chaude.

15.46 Les eaux de refroidissement doivent avoir une pression inférieure à celle de l'eau purifiée dans le réseau de distribution pour éviter toute contamination en cas de dommages dus à la corrosion, par exemple trous d'épingle.

15.47 Les réservoirs de stockage doivent être conçus et construits à l'aide d'éléments de conception de qualité qui garantiront la qualité de l'eau au niveau des exigences de la monographie de la pharmacopée.

15.48 Les dispositifs de mesure de niveau à bras latéral ne doivent pas être utilisés, car ils peuvent contenir des contaminants. Il s'agit d'un exemple de « distance morte » où les bactéries et les algues peuvent facilement proliférer dans l'eau stagnante.

15.49 Les réservoirs de stockage doivent être équipés d'un évent pour compenser la dynamique des variations de niveau d'eau. Le système d'admission d'air peut être une source de contamination. Des filtres à membrane hydrophobes à rétention microbienne, montés sur des filtres d'aération atmosphérique, doivent être utilisés dans les admissions d'air. Un système automatique de filtration d'air, de gaz comprimé ou d'air filtré par membrane ou par tas, et de ventilation peut également être utilisé.

15.50 Les éléments de conception de qualité doivent inclure des filtres d'aération qui peuvent être stérilisés et dont l'intégrité peut être testée, un disque d'éclatement (rupture) avec un dispositif d'alarme de rupture, une boule de pulvérisation désinfectante en ligne (par exemple par chauffage périodique, ozonation ou UV), des ruptures d'air pour drainer et un filtre en ligne de 0,2 micromètre pour « polir » l'eau.

15.51 Tous les matériaux de construction des réservoirs de stockage et de la configuration de distribution, y compris les pompes, les canalisations et les joints, doivent être en acier inoxydable de haute qualité.

15.52 Les surfaces intérieures doivent être électropolies.

15.53 Les raccords et raccords sanitaires doivent être exempts de fissures. Pour les raccordements de tuyaux, il est conseillé d'utiliser la soudure orbitale.

15.54 Il doit y avoir des enregistrements documentés pour les cordons de soudure, les surfaces électropolies et les spécifications de qualité de l'acier inoxydable, la conformité 316L.

Conception du système d'eau :

15.55 L'un des principaux principes de la conception des systèmes d'eau est d'éviter la contamination biologique du système d'eau.

15.56 La conception du système d'eau et le choix des méthodes de traitement dépendent de la qualité de l'eau de sortie requise par les pharmacopées pour la production de produits pharmaceutiques, ainsi que du caractère et du niveau de contamination de l'eau potable ou brute entrante. Pour la production d'eau pour préparations injectables, il est recommandé d'utiliser une distillation par traitement thermique.

15.57 La conception de base, les technologies de traitement et les exigences BPF du système de traitement de l'eau doivent garantir une eau suffisamment pure pour une utilisation pharmaceutique afin de répondre à ses spécifications.

15.58 L'osmose inverse (OI) ou la déionisation (DI) sont les méthodes les plus fréquemment utilisées pour préparer une eau purifiée conforme aux exigences de la pharmacopée pour la fabrication pharmaceutique. L'eau traitée par OI et DI doit être utilisée comme matière première pour une purification ultérieure par ultrafiltration (UF) ou distillation. (Remarque : seule la distillation est acceptée et peut être utilisée pour la production d'eau par injection).

15.59 Les techniques de soudage orbital entièrement automatiques garantissent une soudure de haute qualité et sont recommandées.

15.60 La contamination sporadique de l'eau potable par des micro-organismes, des pyrogènes et des endotoxines doit être évitée en utilisant des tuyauteries, des vannes, des raccords, des connexions et des vannes faciles à nettoyer.

15.61 Les éléments du système doivent être conçus de manière à prévenir la prolifération microbienne. Le joint doit assurer un alignement parfait des tuyaux, éviter toute fissure susceptible

de favoriser la fixation bactérienne, et prévoir un té de sortie court, ainsi qu'une sortie courte avec un minimum de bras morts.

15.62 Un bras mort ne doit pas être supérieur à deux fois le diamètre du tuyau de l'eau pour injection ou à six fois le diamètre du tuyau pour un autre système d'eau (PW).

15.63 Les vannes à bille et à cône ne sont pas recommandées et ne doivent normalement pas être utilisées dans le système de traitement de l'eau en aval des sorties d'osmose inverse et de déionisation.

15.64 Des vannes sans zone morte sont disponibles et doivent être utilisées dans les systèmes d'eau de haute pureté.

15.65 Des pompes de conception et de construction sanitaires ou hygiéniques doivent être utilisées pour les étapes finales de traitement de l'eau. Les pompes sanitaires doivent être équipées d'un mécanisme.

15.66 Des colliers spéciaux doivent être utilisés pour relier la pompe aux tuyaux et un raccord à joint torique approprié doit être utilisé.

15.67 En cas de longs tronçons de canalisations menant à des sorties sans circulation, le fabricant de produit pharmaceutique doit mettre en place une procédure permettant de vider complètement les canalisations et de les laisser sèches quotidiennement. Ces sorties de canalisation doivent être incluses dans la procédure de contrôle, et la fréquence des échantillonnages et des analyses pour la numération microbienne doit être indiquée.

15.68 Les échangeurs de chaleur (EC) doivent être à double enveloppe ou à double tubulure, car des micro-perforations pourraient permettre au liquide de chauffage ou de refroidissement de contaminer l'eau purifiée. Les échangeurs de chaleur à plaques simples doivent faire l'objet d'une surveillance continue des différences de pression entre les plaques.

15.69 Les dispositifs de mesure de niveau à bras latéral sur les réservoirs/cuves de stockage de l'eau ne sont pas recommandés.

15.70 Le personnel technique doit être pleinement conscient des implications microbiologiques de certains raccords et vannes. Par conséquent, une étroite collaboration entre le service de microbiologie et le service technique est nécessaire pour garantir que chaque type de raccord est examiné attentivement afin de détecter les zones de piégeage et les sites de prolifération potentiels.

15.71 Les systèmes d'eau existants qui présentent des problèmes microbiologiques devraient être améliorés par exemple en remplaçant les vannes et les raccords inadaptés, le cas échéant.

15.72 Le concept d'analyse des risques des points de contrôle critiques doit être pris en compte pour le système.

15.73 La conception du système d'eau doit prévoir des ports d'échantillonnage à chaque point critique : entrée d'eau d'alimentation (potable) du système de traitement, après les filtres multimédias, après les adoucisseurs, après l'étape de purification principale, le réservoir de stockage et la tuyauterie de circulation.

15.74 Les ports d'échantillonnage eux-mêmes doivent être conçus pour empêcher la contamination microbienne du système d'eau pendant l'échantillonnage et également pour empêcher la contamination de l'échantillon lui-même. Les méthodes d'échantillonnage doivent garantir une détermination correcte de l'état microbien.

15.75 Le système d'eau doit être validé (qualifié). La documentation justificative doit comprendre : un schéma de principe et un schéma isométrique montrant l'ensemble de l'instrumentation, des vannes et de la tuyauterie ; une brève description de chaque composant du système et de son fonctionnement, ainsi que les spécifications des filtres, des unités de déionisation, d'osmose inverse/désoxygénation/ultrafiltration, des lampes UV, des échangeurs de chaleur, des pompes, etc.

; procédures d'assainissement ; un programme de maintenance préventive (changement des filtres, cycle de vie des filtres, nombre de stérilisations autorisées des filtres, etc.) et un programme de formation à l'utilisation du système.

Traitement de l'eau :

15.76 Le prétraitement de l'eau brute doit être séparé du système de traitement de l'eau « interne ».

15.77 Un fabricant possédant une source d'eau de stockage et d'approvisionnement à grande échelle devrait disposer au minimum de tamis et de filtres à sable avant d'entreprendre d'autres étapes de purification.

15.77.1. L'accès à ces zones doit être contrôlé.

15.77.2 Les puits doivent être situés à l'intérieur d'un bâtiment spécial dont l'accès est limité au personnel autorisé.

15.77.3 Le processus « interne » de prétraitement de l'eau potable doit comporter plusieurs étapes, notamment l'élimination physique des impuretés du traitement chimique.

15.77.4 Des procédures appropriées de régénération de l'unité et/ou du système doivent être appliquées, et les systèmes doivent être surveillés et désinfectés correctement. Les mesures de contrôle doivent inclure la recirculation de l'eau en période de faible consommation, la désinfection périodique du système de résine et de saumure, l'utilisation de dispositifs de contrôle microbien (par exemple, UV, chlore), une fréquence de régénération appropriée, la surveillance des effluents (dureté) et la filtration en aval pour éliminer les fines de résine.

15.77.5 Le niveau d'éclairage doit permettre une vérification aisée des instruments, l'enregistrement des données et la maintenance des équipements.

15.77.6 Le déioniseur d'eau adoucie doit être un déioniseur à lit double ou à lit mixte et l'eau doit être maintenue en circulation continue.

15.77.7 La désinfection de l'eau en circulation doit être effectuée par irradiation ultraviolette en ligne et/ou ozonation. L'utilisation de la chaleur est déconseillée pour la désinfection.

15.77.8 Les colonnes échangeuses d'ions doivent être régénérées au moins une fois par semaine, quelles que soient les valeurs de conductivité, à l'aide d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de

sodium respectivement. Les spécifications de tous les matériaux, résines et produits chimiques de régénération utilisés dans les procédés d'échange d'ions, ainsi que les protocoles de maintenance, doivent être disponibles.

15.77.9 La méthode de purification par osmose inverse est utilisée pour purifier l'eau devant respecter les spécifications de la pharmacopée. L'eau purifiée par osmose inverse est privilégiée pour l'alimentation des distillateurs, car elle prévient l'entartrage et garantit une préparation de haute qualité de l'eau pour injection et de l'eau de rinçage final. Les unités d'osmose inverse utilisent une membrane semi-perméable et une importante différence de pression pour faire passer l'eau à travers la membrane afin d'améliorer les niveaux de produits chimiques, microbiens et d'endotoxines. Le contrôle doit comprendre un prétraitement approprié du flux d'eau, une section de matériau de membrane appropriée, des tests d'intégrité, la conception de la membrane, une désinfection périodique, ainsi que la surveillance des pressions différentielles, de la conductivité, des concentrations microbiennes et de la teneur en carbone organique total (COT).

Les unités RO peuvent être utilisées seules ou en combinaison avec d'autres méthodes de purification, par exemple les unités de déionisation (DI) et d'électrodialyse (EDI) pour des améliorations opérationnelles et de qualité.

15.77.10 L'eau destinée au rinçage final des récipients doit être de la même qualité que l'eau nécessaire à la préparation pharmaceutique et au contact avec le produit final dans le processus de fabrication.

15.77.11 L'eau pour préparations injectables doit être apyrogène et répondre aux exigences de la *Pharmacopée internationale* relative à l'eau purifiée.

15.77.12 L'eau pour injection doit être préparée par distillation et la durée de stockage doit être inférieure à 24 heures, sauf si la température est supérieure à 70 °C. Les niveaux d'endotoxines doivent être inférieurs à 0,25 UE/ml.

15.77.13 La vapeur propre destinée aux équipements « stérilisés sur place » ou au nettoyage final, à la stérilisation et aux procédures de « surfaces en contact avec les produits » doit avoir la même qualité chimique que l'eau purifiée sans pyrogènes ni endotoxines, et sans additifs volatils comme les amines ou les hydrazines.

Échantillonnage et tests :

15.78 Les réseaux d'eau doivent être surveillés à une fréquence suffisante pour garantir leur bon fonctionnement et la continuité de la production d'une eau de qualité acceptable. Les échantillons doivent être prélevés à des emplacements représentatifs du réseau de traitement et de distribution. Les fréquences d'échantillonnage établies doivent être basées sur les données de validation du réseau et couvrir tous les points critiques. Le plan d'échantillonnage doit tenir compte des caractéristiques souhaitées de l'eau échantillonnée.

15.79 À moins que les échantillons ne soient testés dans les heures qui suivent, ils doivent être réfrigérés à moins de 8 °C, mais pas congelés. Lors du transport vers un laboratoire distant, les échantillons doivent être emballés avec des blocs réfrigérants ou de la glace sèche pour garantir

leur conservation au frais. L'utilisation d'un dispositif de surveillance de la température (thermomètre à maximum/minimum ou enregistreur de données) est recommandée.

15.80 L'état et la température de l'échantillon doivent être enregistrés à l'arrivée au laboratoire.

15.81 Il est recommandé de mettre en place un système d'enregistrement et de suivi des échantillons correspondant au sein du laboratoire.

15.82 Les points de prélèvement doivent être bien conçus et hygiéniques. Leur rinçage doit être effectué conformément aux bonnes pratiques.

15.83 Les points d'échantillonnage pour le sous-système, les déioniseurs et l'osmose inverse doivent être aussi proches que possible du côté aval pour refléter la qualité de l'eau alimentant le sous-système suivant.

15.84 Les limites « cible, alerte et action » dans différents lieux d'échantillonnage doivent être incluses dans la spécification par un fabricant et un plan d'action doit être élaboré si des résultats autres que ceux de la spécification sont détectés.

15.85 Le récipient d'échantillon doit être inerte, bien refermable, de préférence un récipient en plastique stérile et inerte à usage unique tel que des sacs.

15.86 Les plastiques qui ne sont pas inertes ne doivent pas être utilisés car la lixiviation du plastique peut affecter le test du carbone oxydable total.

15.87 Le récipient contenant l'échantillon doit être correctement étiqueté. L'étiquette doit indiquer la date, l'heure et le lieu du prélèvement, ainsi que le nom et la signature de l'échantillonneur.

15.88 Le fabricant doit disposer de spécifications pour tous les types d'eau utilisés dans l'usine : pour le nettoyage, le lavage, le rinçage et l'utilisation dans le produit. Les spécifications chimiques, physiques et biologiques des pharmacopées doivent être basées sur l'idée que l'eau potable utilisée en entrée, comme eau d'alimentation pour le traitement ultérieur, est conforme aux normes de l'OMS/OMSA.

ANNEXES

ANNEXE 1 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES STÉRILES

Principe :

Cette annexe met l'accent sur des points spécifiques relatifs à la fabrication de préparations stériles afin de minimiser les risques de contamination microbiologique, particulaire et pyrogène.

Généralités :

1.0 La production de préparations stériles doit être réalisée dans des zones propres, accessibles par des sas pour le personnel et/ou les équipements et matériels. Ces zones propres doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré à l'efficacité requise.

1.1 Les différentes opérations de préparation des composants (contenants et bouchons, par exemple), de préparation des produits, de remplissage et de stérilisation doivent être réalisées dans des zones distinctes au sein d'une zone propre. Ces zones sont classées en quatre niveaux (voir section 3.1).

1.2 Les opérations de fabrication sont ici divisées en deux catégories : premièrement, celles où le produit est stérilisé de manière terminale et deuxièmement, celles qui sont réalisées de manière aseptique à certaines ou à toutes les étapes.

Sanitaire

2.0 L'assainissement des zones propres est particulièrement important. Elles doivent être nettoyées fréquemment et minutieusement, conformément à un programme écrit approuvé. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter l'émergence de souches résistantes de micro-organismes. Compte tenu de son efficacité limitée, la lumière ultraviolette ne doit pas se substituer à la désinfection chimique.

Tableau 1 Limites de contamination microbiologique

Qualité Échantillon d'air Boîtes de sédimentation Boîtes de contact Empreinte de gant
(UFC/m³) (Diamètre 90 mm) (Diamètre 55 mm) (5 doigts).

		(UFC/4 heures)	(UFC/plaque)	(UFC/glove)
A	< 3	<3	<3	<3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	
D	200	100	50	

- a. Il s'agit de valeurs moyennes. Les notes sont définies à la section 3.1.
- b. La classification des particules en suspension dans l'air pour les quatre catégories est donnée dans le tableau 2.
- c. Les plaques de décantation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

2.1 Les désinfectants et détergents doivent être surveillés afin de détecter toute contamination microbiologique ; les dilutions doivent être conservées dans des récipients préalablement nettoyés et ne doivent être stockées que pendant des périodes définies, sauf stérilisation. Les désinfectants et détergents utilisés dans les zones de classes A et B (voir section 4.1) doivent être stérilisés avant utilisation.

2.2 Afin de contrôler la propreté microbiologique des différentes qualités en exploitation, les zones propres doivent être surveillées. En cas d'opérations aseptiques, la surveillance doit être fréquente et des méthodes telles que les plaques de décantation et les prélèvements volumétriques d'air et de surface (par exemple, écouvillons et boîtes de contact) doivent être utilisées. Les zones ne doivent pas être contaminées par les méthodes d'échantillonnage utilisées. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de l'examen de la documentation des lots pour la libération du produit fini. Les surfaces et le personnel doivent être surveillés après les opérations critiques.

2.3 Des niveaux (limites) de détection de contamination microbiologique doivent être établis à des fins d'alerte et d'intervention, ainsi que pour surveiller l'évolution de la qualité de l'air dans l'installation. Les limites, exprimées en unités formant colonie (UFC), pour la surveillance microbiologique des zones propres en exploitation sont présentées dans le tableau 1.

Les méthodes d'échantillonnage et les méthodes numériques.

Les valeurs incluses dans le tableau ne sont pas destinées à représenter des spécifications, mais sont fournies à titre informatif uniquement.

Fabrication de préparations stériles

3.0 Les zones propres destinées à la fabrication de produits stériles sont classées selon les caractéristiques environnementales requises. Chaque opération de fabrication requiert un niveau de propreté environnementale approprié en conditions opérationnelles afin de minimiser les risques de contamination particulière ou microbiologique du produit ou des matériaux manipulés.

Tableau 2 : Classification des particules en suspension dans l'air pour la fabrication de préparations pharmaceutiques stériles

Grade	Au repos	Dans l'opération
	Nombre maximum de nombres	Maximum
	de particules autorisées/m ³	de particules autorisées/m ³
	0,5-ÅP >5,0 ÅP	0,5-ÅP >5,0 ÅP
	3520 20 3520 20	
	3520 29 352000 2900	
	352000 2900 3520000 29000	
	3520000 29000 Non défini Non défini	

Afin de répondre aux conditions « en fonctionnement », ces zones doivent être conçues pour atteindre certains niveaux de propreté de l'air spécifiés dans l'état d'occupation « au repos ».

Pour la fabrication de préparations des produits pharmaceutiques stériles, on distingue ici quatre qualités, à savoir :

Catégorie A :

Zone locale réservée aux opérations à haut risque, telles que le remplissage et les raccordements aseptiques. Ces conditions sont généralement assurées par un poste de travail à flux laminaire. Les systèmes à flux laminaire doivent assurer une vitesse d'air homogène d'environ 0,45 m/s $\pm$ 20 % (valeur indicative) au poste de travail.

Note B :

Lors de la préparation et du remplissage aseptiques, l'environnement de fond pour la zone de grade A.

Notes C et D :

Zones propres pour la réalisation des étapes moins critiques de la fabrication de produits stériles. La classification des particules en suspension dans l'air pour les quatre classes est présentée dans le tableau 2.

x Mesure des particules basée sur l'utilisation d'un compteur de particules discrètes en suspension dans l'air pour mesurer la concentration de particules de tailles définies, égales ou supérieures au seuil indiqué. Un système de mesure en continu doit être utilisé pour surveiller la concentration de particules dans la zone de classe A et est recommandé pour les zones environnantes de classe B. Pour les analyses de routine, le volume total de l'échantillon ne doit pas être inférieur à 1 m³ pour les zones de classes A et B, et idéalement également pour les zones de classe C.

- Pour atteindre les classes d'air B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit être adapté à la taille de la pièce, aux équipements et au personnel présents. Un minimum de 20 renouvellements d'air par heure est généralement requis pour une pièce dotée d'une bonne circulation d'air et de filtres à haute efficacité pour les particules (HEPA).

Tableau 3

Comparaison des différents systèmes de classification des particules en suspension dans l'air pour les zones propres

OMS/OMSA (BPF)	États-Unis (209E)	États-Unis (coutumier)	ISO/TC (209)	CEE (BPF)
Catégorie A	M 3,5	Classe 100	ISO 5	Catégorie A
Note B	M 3,5	Classe 100	ISO 5	Note B
Note C	M 5.5	Classe 10000	ISO 7	Note C
Note D	M 6,5	Classe 100000	ISO 8	Note D

CEE : Commission économique européenne ; ISO/TC : Comité technique de l'Organisation internationale de normalisation aSource : référence 1-4

- Les informations détaillées sur les méthodes de détermination de la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. ne sont pas fournies ici. Il convient de se référer à d'autres lignes directrices publiées dans des recueils tels que les pharmacopées européenne, japonaise ou américaine, ou dans des documents du Comité européen de normalisation et de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Les différents systèmes de classification des particules en suspension dans l'air pour les zones propres sont présentés dans le tableau 3.

3.1 Les conditions particulières indiquées au tableau 2 pour l'état « au repos » doivent être respectées en l'absence du personnel d'exploitation, après une courte période de « nettoyage » d'environ 15 à 20 minutes (valeur indicative), après la fin des opérations. Les conditions particulières indiquées au tableau 2 pour la classe A « en fonctionnement » doivent être maintenues dans la zone immédiatement adjacente au produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert est exposé à l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité

aux normes particulières au point de remplissage, en raison de la génération de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

3.2 Afin de contrôler la propreté particulière des différentes zones propres pendant le fonctionnement, celles-ci doivent être surveillées.

3.3 Des seuils d'alerte et d'intervention appropriés doivent être définis en fonction des résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces seuils, des mesures correctives appropriées doivent être prises, conformément aux procédures d'exploitation.

3.4 Les catégories de surface telles que spécifiées dans les sections 3.1 doivent être sélectionnées par le fabricant en fonction de la nature des opérations de processus effectuées et des cycles de validation (par exemple, remplissages de milieux stériles).

La détermination d'un environnement de zone de processus approprié et d'une limite de temps doit être basée sur la contamination microbiologique (biocharge) trouvée.

Produits stérilisés en phase terminale

3.5 Les composants et la plupart des produits doivent être préparés dans un environnement de classe D au minimum afin d'obtenir un faible taux de microbes et de particules, adapté à la filtration et à la stérilisation. Lorsque le produit présente un risque inhabituel de contamination microbienne (par exemple, parce qu'il favorise activement la croissance microbienne, doit être conservé longtemps avant stérilisation ou n'est pas nécessairement traité principalement en récipients fermés), la préparation doit généralement être effectuée dans un environnement de classe C.

3.6 Le remplissage des produits destinés à la stérilisation terminale doit généralement être effectué dans un environnement de grade C au moins.

3.7 Lorsque le produit présente un risque inhabituel de contamination par l'environnement (par exemple parce que l'opération de remplissage est lente ou que les récipients ont un col large ou sont nécessairement exposés pendant plus de quelques secondes avant d'être scellés), le remplissage doit être effectué dans une zone de classe A avec au moins un fond de classe C.

3.8 La préparation et le remplissage des pommades, crèmes, suspensions et émulsions doivent généralement être effectués dans un environnement de grade C avant la stérilisation terminale.

3.9 Les médicaments vétérinaires stérilisés de manière terminale peuvent être fabriqués dans une zone propre de qualité inférieure mais au moins dans un environnement de qualité D. Préparation aseptique

3.10 Les composants après lavage doivent être manipulés dans un environnement de grade D au minimum. La manipulation de matières premières et de composants stériles, à moins qu'ils ne soient soumis à une stérilisation ou à une filtration à travers un filtre retenant les micro-organismes plus tard dans le processus, doit être effectuée dans un environnement de grade A avec un arrière-plan de grade B.

3.11 La préparation de solutions qui doivent être filtrées de manière stérile pendant le processus doit être effectuée dans un environnement de grade C ; si elle n'est pas filtrée stérilement, la

préparation des matériaux et des produits doit être effectuée dans un environnement de grade A avec un arrière-plan de grade B.

3.12 La manipulation et le remplissage des produits préparés de manière aseptique, ainsi que la manipulation du matériel stérile exposé, doivent être effectués dans un environnement de grade A avec un arrière-plan de grade B.

3.13 Le transfert de récipients partiellement fermés, tels que ceux utilisés dans la lyophilisation, doit, avant que le bouchage ne soit terminé, être effectué soit dans un environnement de classe A avec un arrière-plan de classe B, soit dans des plateaux de transfert scellés dans un environnement de classe B.

3.14 La préparation et le remplissage des pommades, crèmes, suspensions et émulsions stériles doivent être effectués dans un environnement de grade A avec un arrière-plan de grade B lorsque le produit est exposé et est ensuite filtré.

Traitement

4.0 Des précautions visant à minimiser la contamination doivent être prises à toutes les étapes du traitement, y compris les étapes précédant la stérilisation.

4.1 Les préparations contenant des micro-organismes vivants ne doivent pas être fabriquées ni les récipients remplis dans les zones utilisées pour le traitement d'autres produits pharmaceutiques ; toutefois, les vaccins constitués d'organismes morts ou d'extraits bactériens peuvent être distribués dans des récipients, après des procédures d'inactivation et de nettoyage validées, dans les mêmes locaux que d'autres produits pharmaceutiques stériles.

4.2 La validation du procédé aseptique doit inclure la simulation du procédé à l'aide d'un milieu nutritif. La forme du milieu nutritif utilisé doit généralement être équivalente à la forme galénique du produit. L'essai de simulation du procédé doit reproduire au plus près le procédé de fabrication aseptique courant et inclure toutes les étapes critiques de fabrication ultérieures. Il convient d'envisager la simulation des conditions les plus défavorables. L'essai de simulation du procédé doit être répété à intervalles réguliers et après toute modification significative de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients utilisés pour un remplissage moyen doit être suffisant pour garantir une évaluation valide. Pour les petits lots, le nombre de récipients pour le remplissage moyen doit être au moins égal à la taille du lot de produit.

4.3 Il convient de veiller à ce qu'aucune validation ne compromette les processus.

4.4 Les sources d'eau, les équipements de traitement de l'eau et l'eau traitée doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter toute contamination chimique, biologique et endotoxinique, et ce, afin de garantir la conformité de l'eau aux spécifications appropriées à son utilisation. Les résultats de cette surveillance et les mesures prises doivent être consignés dans des registres.

4.5 Les activités en zone propre, notamment lors d'opérations aseptiques, doivent être réduites au minimum, et les déplacements du personnel doivent être contrôlés et méthodiques afin d'éviter une dissémination excessive de particules et d'organismes due à une activité trop intense. La température et l'humidité ambiantes ne doivent pas être excessivement élevées en raison de la nature des vêtements portés.

4.6 La présence de récipients et de matériaux susceptibles de générer des fibres doit être minimisée dans les zones propres et totalement évitée lorsque des travaux aseptiques sont en cours.

4.7 Après le nettoyage final, les composants, les conteneurs de produits en vrac et les équipements doivent être manipulés de manière à éviter toute recontamination. L'étape de traitement des composants, des conteneurs de produits en vrac et des équipements doit être correctement identifiée.

4.8 L'intervalle entre le lavage, le séchage et la stérilisation des composants, des conteneurs de produits en vrac et des équipements, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, doit être aussi court que possible et soumis à une limite de temps adaptée aux conditions de stockage validées.

4.9 Le délai entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antibactérien doit être aussi court que possible. Une durée maximale admissible doit être fixée pour chaque produit, en tenant compte de sa composition et de la méthode de conservation prescrite.

4.10 Tout gaz utilisé pour purger une solution ou recouvrir un produit doit passer à travers un filtre stérilisant.

4.11 La charge biologique des produits doit être surveillée avant la stérilisation. Une limite de contamination des produits doit être fixée immédiatement avant la stérilisation, en fonction de l'efficacité de la méthode utilisée et du risque pyrogène. Toutes les solutions, en particulier les solutions parentérales de grand volume, doivent être filtrées à travers un filtre retenant les micro-organismes, si possible immédiatement avant le remplissage. Lorsque les solutions aqueuses sont conservées dans des récipients scellés, les sorties de décompression doivent être protégées, par exemple par des filtres à air microbiologiques hydrophobes.

4.12 Les composants, les contenants de produits en vrac, l'équipement et tout autre article requis dans une zone propre où des travaux aseptiques sont effectués doivent être stérilisés et, dans la mesure du possible, introduits dans la zone par des stérilisateur à double extrémité scellés dans la paroi. D'autres procédures visant à prévenir l'introduction de contamination (par exemple, le triple emballage) peuvent être acceptables dans certaines circonstances.

4.13 L'efficacité de toute nouvelle procédure de traitement doit être validée et la validation doit être répétée à intervalles réguliers par la suite ou lorsqu'un changement significatif est apporté au processus ou à l'équipement.

Stérilisation

5.0 Dans la mesure du possible, les produits destinés à être stériles doivent de préférence être stérilisés par la chaleur dans leur contenant final. Lorsqu'il est impossible de procéder à une stérilisation terminale par la chaleur en raison de l'instabilité d'une formulation, il convient d'utiliser une autre méthode de stérilisation terminale après filtration et/ou traitement aseptique.

5.1 La stérilisation peut être réalisée par chaleur humide ou sèche, par irradiation par rayonnement ionisant (mais pas par rayonnement ultraviolet, sauf si le procédé est rigoureusement validé), par oxyde d'éthylène (ou autre agent stérilisant gazeux approprié) ou par filtration suivie d'un remplissage aseptique des récipients stériles. Chaque méthode présente des avantages et des

inconvenients. Lorsque cela est possible et réalisable, la stérilisation par la chaleur est la méthode privilégiée.

5.2 La contamination microbiologique des matières premières doit être minimale et leur charge biologique doit être surveillée avant la stérilisation. Les spécifications doivent inclure des exigences de qualité microbiologique lorsque la surveillance en a démontré la nécessité.

5.3 Tous les procédés de stérilisation doivent être validés. Une attention particulière doit être portée lorsque la méthode de stérilisation adoptée n'est pas conforme à la pharmacopée ou à d'autres normes internationales, ou lorsqu'elle est utilisée pour une préparation autre qu'une simple solution aqueuse ou huileuse.

5.4 Avant l'adoption de tout procédé de stérilisation, son adéquation au produit et son efficacité à atteindre les conditions de stérilisation souhaitées pour chaque type de charge à traiter doivent être démontrées par des mesures physiques et, le cas échéant, par des indicateurs biologiques. La validité du procédé doit être vérifiée à intervalles réguliers, au moins une fois par an, et chaque fois que des modifications importantes ont été apportées à l'équipement. Les résultats doivent être consignés.

5.5 Pour une stérilisation efficace, l'ensemble du matériel doit être soumis au traitement requis et le processus doit être conçu pour garantir que cela soit réalisé.

5.6 Les indicateurs biologiques ne doivent être considérés que comme une méthode complémentaire de surveillance du processus de stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant, et leur qualité doit être vérifiée par des contrôles positifs. En cas d'utilisation, des précautions strictes doivent être prises pour éviter tout transfert de contamination microbiologique.

5.7 Il doit exister un moyen clair de différencier les produits non stérilisés de ceux qui l'ont été. Chaque panier, plateau ou autre support de produits ou de composants doit être clairement étiqueté avec le nom du matériau, son numéro de lot et une indication de sa stérilisation.

Des indicateurs tels que du ruban adhésif pour autoclave peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a subi ou non un processus de stérilisation, mais ils ne donnent pas d'indication fiable que le lot est, en fait, stérile.

5.8 Les dossiers de stérilisation doivent être disponibles pour chaque cycle de stérilisation. Ils doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

Stérilisation terminale

Stérilisation par la chaleur

6.0.1 Chaque cycle de stérilisation thermique doit être enregistré à l'aide d'un équipement approprié, d'une précision et d'une exactitude suffisantes, par exemple sur un diagramme temps/température à échelle suffisamment grande. La température doit être enregistrée par une sonde placée à l'endroit le plus froid de la charge ou de la chambre chargée, ce point ayant été déterminé lors de la validation ; il est préférable de la vérifier par rapport à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit. Le diagramme, ou une photocopie de celui-ci, doit être intégré au dossier de lot. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent également être utilisés, mais ne doivent pas se substituer aux contrôles physique.



6.0.2 Il faut laisser suffisamment de temps à la charge entière pour atteindre la température requise avant de commencer la mesure du temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à traiter.

6.0.3 Après la phase à haute température d'un cycle de stérilisation thermique, des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination de la charge stérilisée pendant le refroidissement. Tout liquide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit doit être stérilisé.

Stérilisation par chaleur humide

6.0.4 La stérilisation par chaleur humide (chauffage en autoclave) ne convient qu'aux matériaux hydro-humidifiés et aux formulations aqueuses. La température et la pression doivent être utilisées pour surveiller le processus. L'enregistreur de température doit généralement être indépendant du contrôleur, et un indicateur de température indépendant doit être installé, dont la lecture doit être régulièrement comparée à celle de l'enregistreur graphique pendant la stérilisation. Pour les stérilisateur équipés d'un drain au fond de la chambre, il peut également être nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit pendant toute la durée de la stérilisation. Des tests d'étanchéité réguliers doivent être effectués sur la chambre lorsqu'une phase de vide est incluse dans le cycle.

6.0.5 Les articles à stériliser, autres que ceux conditionnés dans des contenants hermétiques, doivent être emballés dans un matériau permettant l'évacuation de l'air et la pénétration de la vapeur, tout en prévenant toute recontamination après stérilisation. Toutes les pièces de la charge doivent être en contact avec de l'eau ou de la vapeur saturée à la température requise et pendant la durée prescrite.

6.0.6 Il convient de veiller à ce que la vapeur utilisée pour la stérilisation soit de qualité appropriée et ne contienne pas d'additifs à un niveau susceptible de provoquer une contamination du produit ou de l'équipement.

Stérilisation par chaleur sèche

La stérilisation par chaleur sèche peut convenir aux liquides non aqueux ou aux produits en poudre sèche. Le procédé utilisé doit inclure une circulation d'air dans la chambre et le maintien d'une pression positive afin d'empêcher l'entrée d'air non stérile. Si de l'air est fourni, il doit passer à travers un filtre retenant les micro-organismes (par exemple, un filtre HEPA). Lorsque la stérilisation par chaleur sèche vise également à éliminer les pyrogènes, des tests de provocation utilisant des endotoxines seront requis dans le cadre de la validation.

Stérilisation par radiation(irradiation)

6.0.7 La stérilisation par irradiation est principalement utilisée pour la stérilisation des matériaux et produits thermosensibles. De nombreux produits pharmaceutiques et certains matériaux d'emballage sont sensibles aux radiations ; cette méthode n'est donc autorisée que lorsque l'absence d'effets nocifs sur le produit a été confirmée expérimentalement. L'irradiation ultraviolette n'est pas une méthode acceptable pour la stérilisation terminale.

6.0.8 Si la stérilisation par irradiation est réalisée par un prestataire extérieur, le fabricant est tenu de s'assurer que les exigences de la section sont respectées et que le procédé de stérilisation est

validé. Les responsabilités de l'exploitant de l'installation d'irradiation (par exemple, l'utilisation de la dose correcte) doivent également être précisées.

6.0.9 Lors de la stérilisation, la dose de rayonnement doit être mesurée. À cet effet, les dosimètres utilisés doivent être indépendants du débit de dose et fournir une mesure quantitative de la dose reçue par le produit lui-même. Les dosimètres doivent être insérés dans la charge en nombre suffisant et suffisamment proches les uns des autres pour garantir la présence constante d'un dosimètre dans la chambre. Si des dosimètres en plastique sont utilisés, ils doivent être utilisés dans le délai imparti pour leur étalonnage. L'absorbance du dosimètre doit être lue peu après l'exposition aux rayonnements. Les indicateurs biologiques ne peuvent être utilisés qu'à titre de contrôle supplémentaire. Des disques colorés sensibles aux rayonnements peuvent être utilisés pour différencier les emballages irradiés de ceux qui ne l'ont pas été ; ils ne constituent pas un indicateur de stérilisation réussie. Les informations obtenues doivent être intégrées au dossier de lot.

6.4.3 Les procédures de validation doivent garantir que les effets des variations de densité des emballages sont pris en compte.

6.4.4 Les procédures de manutention doivent éviter toute identification erronée des matières irradiées et non irradiées. Chaque colis doit être muni d'un indicateur de sensibilité aux rayonnements indiquant s'il a été soumis ou non à un traitement par irradiation.

6.4.5 La dose totale de rayonnement doit être administrée dans un délai prédéterminé.

Stérilisation par gaz et fumigants

6.0.10 Cette méthode de stérilisation ne doit être utilisée que pour les produits pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

6.0.11 Différents gaz et fumigants peuvent être utilisés pour la stérilisation (par exemple, l'oxyde d'éthylène, la vapeur de peroxyde d'hydrogène). L'oxyde d'éthylène ne doit être utilisé que lorsqu'aucune autre méthode n'est applicable. Lors de la validation du procédé, il convient de démontrer que le gaz n'a aucun effet nocif sur le produit et que les conditions et la durée de dégazage permettent de réduire les gaz résiduels et les produits de réaction à des limites acceptables définies pour le type de produit ou de matériau concerné. Ces limites doivent être intégrées aux spécifications.

6.0.12 Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel ; des précautions doivent donc être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être enfermés dans des matériaux tels que des cristaux ou des protéines séchées. La nature et la quantité des matériaux d'emballage peuvent avoir une incidence significative sur le processus.

6.0.13 Avant l'exposition au gaz, les matériaux doivent être amenés à l'équilibre d'humidité et de température requis par le procédé. Cette exigence doit être mise en balance avec la nécessité de minimiser le temps d'attente avant la stérilisation.

6.0.14 Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé à l'aide d'indicateurs biologiques appropriés, en utilisant un nombre approprié d'éprouvettes réparties sur la charge. Les informations ainsi obtenues doivent être consignées dans le dossier de lot.

6.0.15 Les indicateurs biologiques doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant, et leurs performances doivent être vérifiées par des contrôles positifs.

6.0.16 Pour chaque cycle de stérilisation, il convient de consigner la durée du cycle, la pression, la température et l'humidité dans la chambre pendant le processus, ainsi que la concentration de gaz. La pression et la température doivent être enregistrées sur un graphique tout au long du cycle. Ces enregistrements doivent être intégrés au dossier de lot.

6.0.17 Après stérilisation, la charge doit être stockée de manière contrôlée et ventilée afin de permettre aux concentrations de gaz résiduels et de produits de réaction de redescendre aux niveaux prescrits. Ce processus doit être validé.

Traitement aseptique et stérilisation par filtration

7.0 L'objectif du traitement aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit assemblé à partir de composants, chacun ayant été stérilisé par l'une des méthodes ci-dessus (voir sections 5 et 6).

7.1 Les conditions de fonctionnement doivent être telles qu'elles empêchent la contamination microbienne.

7.2 Afin de maintenir la stérilité des composants et du produit pendant le traitement aseptique, une attention particulière doit être accordée à : (a) l'environnement ; (b) le personnel ; (c) les surfaces critiques ; (d) les procédures de stérilisation et de transfert du contenant/de la fermeture ; (e) la durée maximale de conservation du produit avant le remplissage dans le contenant final ; et (f) le filtre stérilisateur.

7.3 Certaines solutions et liquides non stérilisables dans le récipient final peuvent être filtrés à travers un filtre stérile de 0,22 µm (ou moins), ou présentant des propriétés de rétention des micro-organismes au moins équivalentes, dans un récipient préalablement stérilisé. Ces filtres peuvent éliminer les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ou mycoplasmes. Il convient d'envisager de compléter le processus de filtration par un traitement thermique.

7.4 En raison des risques supplémentaires potentiels liés à la méthode de filtration par rapport aux autres procédés de stérilisation, il peut être conseillé d'effectuer une double filtration ou une seconde filtration sur un autre filtre stérilisé retenant les micro-organismes, immédiatement avant le remplissage. La filtration stérile finale doit être réalisée au plus près du point de remplissage.

7.5 La perte de fibres des filtres doit être minimale (quasiment nulle). Les filtres contenant de l'amiante ne doivent en aucun cas être utilisés.

7.6 L'intégrité du filtre doit être vérifiée par une méthode appropriée, telle qu'un test de point de bulle, un test de diffusion ou un essai de maintien de pression, immédiatement après utilisation (il peut également être utile de tester le filtre de cette manière avant utilisation). Le temps nécessaire pour filtrer un volume connu de solution en vrac et la différence de pression à utiliser à travers le filtre doivent être déterminés lors de la validation, et tout écart significatif par rapport à ces valeurs doit être noté et analysé. Les résultats de ces contrôles doivent être consignés dans le dossier de lot.

L'intégrité des filtres à gaz et à air critiques doit être vérifiée après utilisation. L'intégrité des autres filtres doit être vérifiée à intervalles réguliers. Une surveillance accrue de l'intégrité des filtres doit

être envisagée dans les procédés impliquant des conditions difficiles, par exemple la circulation d'air à haute température.

7.7 Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'un jour ouvrable, sauf si cette utilisation a été validée.

7.8 Le filtre ne doit pas affecter le produit en enlevant des ingrédients ou en y libérant des substances.

Personnel

8.0 Seul le nombre minimal de personnes requis doit être présent dans les zones propres ; ceci est particulièrement important lors des procédés aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent être effectués, autant que possible, depuis l'extérieur de ces zones.

8.1 Tout le personnel (y compris celui chargé du nettoyage et de la maintenance) employé dans ces zones doit recevoir une formation initiale et régulière dans les disciplines relatives à la fabrication correcte de produits stériles, notamment en matière d'hygiène et de microbiologie. Lorsque du personnel extérieur n'ayant pas reçu cette formation (par exemple, des entreprises de construction ou de maintenance) doit être amené à intervenir, une attention particulière doit être portée à sa formation et à sa supervision.

8.2 Le personnel ayant participé au traitement de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes autres que ceux utilisés dans le processus de fabrication actuel ne doit pas pénétrer dans les zones de produits stériles à moins que des procédures de décontamination rigoureuses et clairement définies n'aient été suivies.

8.3 Des normes élevées d'hygiène personnelle et de propreté sont essentielles, et le personnel impliqué dans la fabrication de préparations stériles doit être informé de toute situation susceptible d'entraîner l'élimination de quantités ou de types anormaux de contaminants ; des examens de santé périodiques sont souhaitables pour détecter de telles situations. Les mesures à prendre à l'égard du personnel susceptible d'introduire des risques microbiologiques excessifs doivent être décidées par une personne compétente désignée.

8.4 Les vêtements d'extérieur ne doivent pas être introduits dans les zones propres, et le personnel entrant dans les vestiaires doit être déjà vêtu des vêtements de protection standard de l'usine. Le changement et le lavage doivent suivre une procédure écrite conçue pour minimiser la contamination des vêtements de la zone propre ou le transfert de contaminants vers les zones propres.

8.5 Les montres-bracelets et les bijoux ne doivent pas être portés dans les zones propres et les cosmétiques susceptibles de libérer des particules ne doivent pas être utilisés.

8.6 Les vêtements portés et leur qualité doivent être adaptés au procédé et à la classe de la zone de travail. Ils doivent être portés de manière à protéger le produit de toute contamination. Les vêtements requis pour chaque classe sont les suivants :

Note D.

Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Le port de vêtements de protection et de chaussures ou couvre-chaussures appropriés est recommandé.

Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone propre.

Note C.

Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Le port d'un tailleur-pantalon une ou deux pièces, resserré aux poignets et à col montant, ainsi que de chaussures ou de couvre-chaussures appropriés est recommandé. Les vêtements ne doivent pratiquement pas perdre de fibres ni de particules.

Notes A/B.

La coiffure doit entièrement couvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache. Un ensemble pantalon une ou deux pièces, resserré aux poignets et à col montant, doit être porté. La coiffure doit être rentrée dans le col de l'ensemble. Un masque facial doit être porté pour éviter la projection de gouttelettes. Des gants en caoutchouc ou en plastique appropriés, stérilisés et non poudrés, ainsi que des chaussures stérilisées ou désinfectées, doivent être portés. Le pantalon doit être rentré dans les chaussures et les manches du vêtement dans les gants. Les vêtements de protection ne doivent pratiquement pas libérer de fibres ni de particules et doivent retenir les particules rejetées par le corps.

Les vêtements d'extérieur ne doivent pas être apportés dans les vestiaires menant aux locaux de classes B et C. Pour chaque travailleur travaillant dans un local de classes A/B, des vêtements de protection propres, stérilisés ou correctement désinfectés doivent être fournis à chaque séance de travail, ou au moins une fois par jour si les résultats de la surveillance le justifient. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail. L'utilisation de vêtements jetables peut être nécessaire.

Les vêtements utilisés en zone propre doivent être lavés ou nettoyés de manière à ne pas accumuler de particules contaminantes supplémentaires susceptibles d'être éliminées ultérieurement. Il est conseillé de prévoir des laveries séparées pour ces vêtements. Si les fibres sont endommagées par un nettoyage ou une stérilisation inappropriés, le risque de dispersion de particules peut être accru. Les opérations de lavage et de stérilisation doivent respecter les procédures opérationnelles standard.

Locaux

Tous les locaux doivent, dans la mesure du possible, être conçus de manière à éviter l'entrée inutile du personnel de surveillance ou de contrôle. Les zones de catégorie B doivent être conçues de manière à ce que toutes les opérations puissent être observées de l'extérieur.

Dans les zones propres, toutes les surfaces exposées doivent être lisses, imperméables et cassées afin de minimiser la perte ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'application répétée d'agents nettoyants et désinfectants, le cas échéant.

Pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, il est conseillé d'éviter les recoins non nettoyables et de minimiser les rebords, étagères, placards et équipements en saillie. Les portes doivent être soigneusement conçues pour éviter les recoins non nettoyables ; les portes coulissantes sont donc déconseillées.

Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter la contamination de l'espace situé au-dessus.

Les tuyaux, les conduits et autres équipements doivent être installés de manière à ne pas créer de recoins, d'ouvertures non scellées et de surfaces difficiles à nettoyer.

Les éviers et les canalisations doivent être évités autant que possible et exclus des zones de classe A/B où sont effectuées des opérations aseptiques. Lorsqu'ils sont installés, ils doivent être conçus, situés et entretenus de manière à minimiser les risques de contamination microbiologique ; ils doivent être équipés de siphons efficaces et faciles à nettoyer, ainsi que de clapets anti-retour pour éviter les refoulements. Les caniveaux de sol doivent être ouverts et faciles à nettoyer, et raccordés aux canalisations extérieures de manière à empêcher la pénétration de contaminants microbiologiques.

Les vestiaires doivent être conçus comme des sas et servir à séparer les différentes étapes du changement, minimisant ainsi la contamination particulaire et microbiologique des vêtements de protection. Ils doivent être efficacement purgés à l'air filtré. L'utilisation de vestiaires séparés pour l'entrée et la sortie des zones propres est parfois nécessaire. Des installations pour le lavage des mains doivent être prévues uniquement dans les vestiaires, et non dans les zones où des travaux aseptiques sont effectués.

Les portes du sas ne doivent pas être ouvertes simultanément. Un système de verrouillage et un système d'avertissement visuel et/ou sonore peuvent être installés pour empêcher l'ouverture simultanée de plusieurs portes.

Une alimentation en air filtré doit être utilisée pour maintenir une pression et un débit d'air positifs par rapport aux zones environnantes de qualité inférieure, quelles que soient les conditions d'exploitation ; elle doit assurer un rinçage efficace de la zone. Les locaux adjacents de qualités différentes doivent présenter une différence de pression d'environ 10 à 15 pascals (valeur indicative).

Une attention particulière doit être portée à la protection de la zone à risque le plus élevé, c'est-à-dire l'environnement immédiat auquel le produit et les composants nettoyés en contact avec lui sont exposés. Les diverses recommandations concernant l'alimentation en air et les différentiels de pression peuvent devoir être modifiées lorsqu'il devient nécessaire de confiner certains matériaux, par exemple des matières ou produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou porteurs de virus ou de bactéries vivants. La décontamination des installations et le traitement de l'air sortant d'une zone propre peuvent être nécessaires pour certaines opérations.

Il convient de démontrer que les schémas de circulation d'air ne présentent pas de risque de contamination ; par exemple, il convient de veiller à ce que les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine génératrice de particules ne soient pas transportées vers une zone à risque produit plus élevé.

Un système d'avertissement doit être installé pour signaler une défaillance de l'alimentation en air. Un indicateur de différence de pression doit être installé entre les zones où cette différence est importante, et cette différence doit être régulièrement enregistrée.

Il convient d'envisager de restreindre l'accès inutile aux zones de remplissage critiques, par exemple les zones de remplissage de catégorie A, au moyen d'une barrière physique.

Équipement

10.0 Une bande transporteuse ne doit pas traverser une cloison entre une zone pauvre de classe A ou B et une zone de traitement de moindre propreté de l'air, à moins que la bande elle-même ne soit stérilisée en continu (par exemple dans un tunnel de stérilisation).

10.1 Dans la mesure du possible, l'équipement utilisé pour le traitement des produits stériles doit être choisi de manière à pouvoir être efficacement stérilisé à la vapeur, à la chaleur sèche ou par d'autres méthodes.

10.2 Dans la mesure du possible, les équipements et les services doivent être conçus et installés de manière à ce que les opérations, la maintenance et les réparations puissent être effectuées hors de la zone propre. Les équipements devant être démontés pour maintenance doivent être restérilisés après leur remontage complet, dans la mesure du possible.

10.3 Lorsque l'entretien de l'équipement est effectué dans une zone propre, des instruments et des outils propres doivent être utilisés et la zone doit être nettoyée et désinfectée à nouveau, le cas échéant, avant la reprise du traitement si les normes requises de propreté et/ou d'asepsie n'ont pas été maintenues pendant les travaux d'entretien.

10.4 Tous les équipements, y compris les stérilisateur, les systèmes de filtration de l'air et les systèmes de traitement de l'eau, y compris les alambics, doivent faire l'objet d'une maintenance, d'une validation et d'une surveillance planifiées ; leur utilisation approuvée après les travaux de maintenance doit être documentée.

10.5 Les stations d'épuration et les réseaux de distribution d'eau doivent être conçus, construits et entretenus de manière à garantir une source fiable d'eau de qualité appropriée. Ils ne doivent pas être exploités au-delà de leur capacité nominale. Il convient d'envisager d'inclure un programme de tests dans la maintenance d'un réseau d'eau. L'eau pour préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de manière à empêcher la croissance des micro-organismes, par exemple par circulation constante à une température supérieure à 70 °C ou ne dépassant pas 4 °C.

Finition des produits stériles

11.0 Les contenants doivent être fermés selon des méthodes validées et appropriées. L'intégrité des échantillons doit être vérifiée conformément aux procédures appropriées.

11.1 Les récipients scellés sous vide doivent être échantillonnés et les échantillons testés, après une période prédéterminée appropriée, pour garantir que le vide a été maintenu.

11.2 Les contenants remplis de produits vétérinaires parentéraux doivent être inspectés individuellement. En cas d'inspection visuelle, celle-ci doit être réalisée dans des conditions d'éclairage et de bruit de fond appropriées et contrôlées. Les opérateurs effectuant l'inspection

doivent se soumettre à des contrôles de la vue régulière, avec port de lunettes s'ils en portent. Des pauses fréquentes sont autorisées pendant l'inspection. Lorsque d'autres méthodes d'inspection sont utilisées, le procédé doit être validé et les performances de l'équipement doivent être vérifiées régulièrement. Les résultats doivent être consignés.

Contrôle de qualité

12.0 Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais doivent notamment inclure des échantillons prélevés sur les parties du lot considérées comme les plus à risque de contamination, par exemple :

pour les produits qui ont été remplis de manière aseptique, les échantillons doivent inclure des récipients remplis au début et à la fin du lot et après toute interruption significative du travail ;

Pour les produits qui ont été stérilisés à la chaleur dans leur emballage final, il convient d'envisager de prélever des échantillons dans la partie de la charge potentiellement la plus froide.

La stérilité du produit fini est garantie par la validation du cycle de stérilisation pour les produits stérilisés terminalement, et par des cycles de remplissage de milieux pour les produits traités aseptiquement. Les registres de traitement des lots et, en cas de traitement aseptique, les registres de qualité environnementale doivent être examinés conjointement avec les résultats des tests de stérilité. La procédure de test de stérilité doit être validée pour un produit donné. Les méthodes de la pharmacopée doivent être utilisées pour la validation et la réalisation du test de stérilité.

Pour les produits injectables, la présence d'endotoxines dans l'eau pour préparations injectables, les produits intermédiaires et finis doit être contrôlée selon une méthode pharmacopée établie et validée pour chaque type de produit. Pour les solutions pour perfusion à grand volume, une telle surveillance de l'eau ou des produits intermédiaires doit systématiquement être effectuée, en plus des analyses requises par la monographie approuvée du produit fini. En cas d'échec d'un échantillon à un test, la cause de cet échec doit être recherchée et des mesures correctives doivent être prises si nécessaire.

ANNEXE 2. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

Principe :

Les procédures réglementaires nécessaires au contrôle des produits biologiques vétérinaires sont en grande partie déterminées par les sources et les méthodes de fabrication des produits. Les procédures de fabrication visées par cette ligne directrice comprennent :

croissance de souches de micro-organismes et de cellules eucaryotes,

x extraction de substances à partir de tissus biologiques, y compris de tissus animaux et végétaux (allergènes),

techniques d'ADN recombinant (ADNr),

x techniques d'hybridome,

x propagation de microorganismes dans les embryons ou les animaux.

Les produits biologiques vétérinaires fabriqués par ces méthodes comprennent des allergènes, des antigènes, des vaccins, des hormones, des cytokines, des enzymes et des dérivés du plasma, des sérums immuns, des immunoglobulines (y compris des anticorps monoclonaux), des produits de fermentation (y compris des produits dérivés de l'ADNr) et des agents de diagnostic destinés à une utilisation *in vitro*.

La fabrication des produits biologiques vétérinaires doit être réalisée conformément aux principes fondamentaux des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les points abordés dans la présente ligne directrice doivent donc être considérés comme complémentaires aux exigences générales énoncées dans les « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires » et concernent spécifiquement la production et le contrôle des produits biologiques vétérinaires.

La manière dont les produits biologiques vétérinaires sont produits, contrôlés et administrés nécessite des précautions particulières. Contrairement aux produits pharmaceutiques conventionnels, généralement produits et contrôlés à l'aide de techniques chimiques et physiques reproductibles, les produits biologiques vétérinaires sont fabriqués par des méthodes faisant appel à des procédés et matériaux biologiques, tels que la culture cellulaire ou l'extraction de matériel d'organismes vivants. Ces procédés présentent une variabilité inhérente, de sorte que la gamme et la nature des sous-produits sont variables. C'est pourquoi, lors de la fabrication de produits biologiques vétérinaires, le strict respect des BPF est nécessaire à toutes les étapes de production, à commencer par celles de production des substances actives.

Le contrôle des produits biologiques vétérinaires fait presque toujours appel à des techniques biologiques présentant une plus grande variabilité que les déterminations physico-chimiques. Les contrôles en cours de fabrication revêtent une importance capitale dans la fabrication de produits biologiques vétérinaires, car certaines déficiences peuvent ne pas être révélées par les tests du produit fini.

La présente ligne directrice n'établit pas d'exigences détaillées pour des classes spécifiques de produits biologiques vétérinaires. Il convient donc de se référer aux autres orientations publiées

par l'OMSA, et en particulier aux exigences relatives aux substances biologiques, qui incluent les exigences relatives aux vaccins.

Personnel

1.0 L'établissement de fabrication et son personnel doivent être placés sous l'autorité d'une personne formée aux techniques de fabrication des substances biologiques et possédant les connaissances scientifiques nécessaires à la fabrication de ces produits. Le personnel doit comprendre des spécialistes ayant reçu une formation adaptée aux produits fabriqués dans l'établissement.

1.1 Le personnel appelé à travailler dans des zones propres et aseptiques doit être sélectionné avec soin afin de garantir qu'il respecte les codes de bonnes pratiques en vigueur et qu'il ne soit pas sujet à des maladies ou affections susceptibles de compromettre l'intégrité microbiologique ou autre du produit. Des normes élevées d'hygiène personnelle et de propreté sont essentielles. Le personnel doit signaler toute affection (par exemple, diarrhée, toux, rhume, infection de la peau ou des cheveux, plaies, fièvre d'origine inconnue) susceptible d'entraîner la dissémination d'un nombre ou d'un type anormal d'organismes dans l'environnement de travail. Des examens de santé du personnel pour détecter ces affections doivent être exigés avant l'embauche et périodiquement par la suite. Toute modification de l'état de santé susceptible d'affecter la qualité du produit doit interdire à la personne concernée de travailler dans la zone de production.

1.2 Seul le nombre minimal de personnes requis doit être présent dans les zones propres et aseptiques pendant les travaux. Les procédures d'inspection et de contrôle doivent être réalisées, autant que possible, depuis l'extérieur de ces zones.

1.3 Durant la journée de travail, le personnel ne doit pas circuler entre les zones où sont manipulés des micro-organismes vivants ou des animaux et les locaux où sont manipulés d'autres produits ou organismes, sauf si des mesures de décontamination clairement définies, incluant le changement de vêtements et de chaussures, sont respectées. Les personnes non concernées par le processus de production ne doivent pas entrer dans la zone de production, sauf pour des raisons essentielles ; dans ce cas, des vêtements de protection stériles leur seront fournis.

1.4 Le personnel impliqué dans le processus de fabrication doit être distinct du personnel chargé des soins aux animaux.

1.5 Pour assurer la fabrication de produits de haute qualité, le personnel doit être formé aux bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire dans des domaines appropriés tels que la bactériologie, la virologie, la biométrie, la chimie, la médecine, l'immunologie, la biotechnologie, la pharmacologie et la médecine vétérinaire.

1.6 Les dossiers de formation doivent être conservés et des évaluations périodiques de l'efficacité des programmes de formation doivent être effectuées.

1.7 Tout le personnel chargé de la production, de la maintenance, des essais et des soins aux animaux (y compris les inspecteurs) doit être vacciné avec les vaccins appropriés et, le cas échéant, soumis à des tests réguliers de dépistage de tuberculose active. Outre le problème évident de l'exposition du personnel à des agents infectieux, à des toxines puissantes ou à des allergènes, il est nécessaire d'éviter le risque de contamination d'un lot de production par ces agents.

Locaux et équipements

Locaux

2.0 Les locaux doivent être conçus de manière à maîtriser à la fois les risques pour le produit et pour l'environnement. Cela peut se faire par l'utilisation de zones de confinement, de zones propres, de zones propres/confinées ou de zones contrôlées.

2.1 Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones confinées. Le niveau de confinement doit dépendre de la pathogénicité du micro-organisme et de son éventuelle classification comme exotique.

2.2 Les agents biologiques inactivés doivent être manipulés dans des zones propres. Des zones propres doivent également être utilisées pour la manipulation de cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, de milieux stérilisés par filtration.

2.3 Les opérations en circuit ouvert impliquant des produits ou composants non stérilisés ultérieurement doivent être réalisées dans un poste de travail à flux d'air laminaire (grade A) dans une zone de grade B.

2.4 Les autres opérations impliquant la manipulation d'agents biologiques vivants (contrôle qualité, recherche et services de diagnostic, etc.) doivent être convenablement confinées et séparées si des opérations de production sont réalisées dans le même bâtiment. Le niveau de confinement doit dépendre de la pathogénicité de l'agent biologique et de son éventuelle classification comme exotique. Toute activité de diagnostic comporte un risque d'introduction d'organismes hautement pathogènes. Par conséquent, le niveau de confinement doit être suffisant pour faire face à tous ces risques. Un confinement peut également être requis si le contrôle qualité ou d'autres activités sont réalisés dans des bâtiments proches de ceux utilisés pour la production.

2.5 Les locaux de confinement doivent être facilement désinfectables et doivent présenter les caractéristiques suivantes :

2.5.1 L'absence d'évacuation directe vers l'extérieur ;

2.5.2 Une ventilation avec de l'air en dépression. L'air doit être extrait à travers des filtres HEPA et ne doit être recyclé que vers la même zone, à condition d'utiliser une filtration HEPA supplémentaire (normalement, cette condition est remplie en acheminant l'air recyclé via les filtres HEPA d'alimentation habituels de cette zone). Cependant, le recyclage de l'air entre les zones peut être autorisé à condition qu'il passe par deux filtres HEPA d'évacuation, dont le premier est constamment surveillé pour en vérifier l'intégrité, et que des mesures adéquates soient prises pour assurer une ventilation sûre de l'air extrait en cas de défaillance de ce filtre.

2.5.3 L'air provenant des zones de fabrication utilisées pour la manipulation d'organismes exotiques doit être évacué à travers 2 jeux de filtres HEPA en série, et celui des zones de production non recirculé ;

2.5.4 Un système de collecte et de désinfection des effluents liquides, notamment des condensats contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc. Les déchets solides, y compris les

carcasses animales, doivent être désinfectés, stérilisés ou incinérés, selon le cas. Les filtres contaminés doivent être retirés à l'aide d'une méthode sûre.

2.5.5 Vestiaires conçus et utilisés comme sas, et équipés de sanitaires et de douches, si nécessaire. Les différences de pression d'air doivent être telles qu'il n'y ait aucun flux d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés à l'extérieur de la zone ;

2.5.6 Un sas pour le passage des équipements est conçu de manière à éviter tout flux d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ainsi que tout risque de contamination des équipements à l'intérieur du sas. Le sas doit être dimensionné pour permettre une décontamination efficace des surfaces des matériaux qui le traversent. Il convient d'envisager l'installation d'un minuteur sur le verrouillage de la porte afin de laisser suffisamment de temps au processus de décontamination.

2.5.7 Dans de nombreux cas, un autoclave à double porte à barrière permet l'élimination sécurisée des déchets et l'introduction d'articles stériles.

2.6 Les accès au matériel et les vestiaires doivent être équipés d'un dispositif de verrouillage ou d'un autre système approprié empêchant l'ouverture simultanée de plusieurs portes. Les vestiaires doivent être alimentés en air filtré selon les mêmes normes que celui de la zone de travail et équipés d'extractions d'air pour assurer une circulation d'air adéquate, indépendante de celle de la zone de travail. Les sas d'accès au matériel doivent généralement être ventilés de la même manière, mais des sas d'accès non ventilés ou équipés uniquement d'une alimentation en air peuvent être acceptables.

2.7 Les opérations de production telles que la maintenance cellulaire, la préparation des milieux, la culture virale, etc., susceptibles d'entraîner une contamination doivent être réalisées dans des zones séparées. Les animaux et les produits animaux doivent être manipulés avec les précautions appropriées.

2.8 Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple des bactéries sporulées) doivent être séparées et dédiées à cet usage particulier jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.

2.9 À l'exception des opérations de mélange et de remplissage ultérieur, un seul agent biologique doit être manipulé à la fois dans une zone.

2.10 Les zones de production doivent être conçues pour permettre la désinfection entre les campagnes, en utilisant des méthodes validées.

2.11 La production d'agents biologiques peut avoir lieu en zone contrôlée, à condition d'être réalisée dans un équipement entièrement clos et stérilisé à la chaleur. Toutes les connexions sont également stérilisées à la chaleur après leur réalisation et avant leur rupture. Il est acceptable de réaliser les connexions sous flux d'air laminaire local, à condition que ces connexions soient peu nombreuses, que des techniques aseptiques appropriées soient utilisées et qu'il n'y ait aucun risque de fuite. Les paramètres de stérilisation utilisés avant la rupture des connexions doivent être validés pour les organismes utilisés. Différents produits peuvent être placés dans différents bio-générateurs, au sein d'une même zone, s'il n'y a pas de risque de contamination croisée accidentelle.

Cependant, les organismes généralement soumis à des exigences particulières de confinement doivent être placés dans des zones dédiées à ces produits.

2. Les bâtiments d'élevage destinés à la production animale doivent être équipés de dispositifs de confinement et/ou de zones propres appropriés et séparés des autres bâtiments d'élevage. Les bâtiments d'élevage destinés au contrôle qualité, impliquant l'utilisation d'agents biologiques pathogènes, doivent être correctement confinés.

2.13 L'accès aux zones de fabrication doit être réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises doivent être affichées, le cas échéant.

2.14 La documentation relative aux locaux doit être facilement accessible dans un dossier d'usine. Le site de fabrication et les bâtiments doivent être décrits de manière suffisamment détaillée (au moyen de plans et d'explications écrites) afin que la destination et les conditions d'utilisation de tous les locaux soient correctement identifiées, ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits doit également être clairement indiquée. Les espèces animales hébergées dans les bâtiments d'élevage ou sur le site doivent être identifiées. Les activités menées à proximité du site doivent également être indiquées. Les plans des locaux en zone confinée et/ou propre doivent décrire le système de ventilation, en indiquant les entrées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Ils doivent indiquer les gradients de pression surveillés par un indicateur de pression.

2.15 L'état sanitaire des animaux utilisés pour la production doit être défini, surveillé et enregistré. Certains animaux doivent être manipulés conformément aux monographies spécifiques (par exemple, troupeaux indemnes de pathogènes spécifiques).

2.16 Les animaux, les agents biologiques et les tests réalisés doivent faire l'objet d'un système d'identification afin de prévenir tout risque de confusion et de maîtriser tous les dangers possibles.

Équipement

2.17 Les équipements utilisés doivent être conçus et construits de manière à répondre aux exigences de fabrication de chaque produit. Avant leur mise en service, ils doivent être qualifiés et validés, puis régulièrement entretenus et validés.

2.18 Le cas échéant, l'équipement doit assurer un confinement primaire satisfaisant des agents biologiques. Le cas échéant, l'équipement doit être conçu et construit de manière à permettre une décontamination et/ou une stérilisation aisées et efficaces.

2.19 Les équipements fermés utilisés pour le confinement primaire des agents biologiques doivent être conçus et construits de manière à empêcher toute fuite ou formation de gouttelettes et d'aérosols. Les entrées et sorties de gaz doivent être protégées afin d'assurer un confinement adéquat, par exemple par l'utilisation de filtres hydrophobes stérilisants. L'introduction ou le retrait de matériel doit s'effectuer dans un système fermé stérilisable, ou éventuellement dans un flux d'air laminaire approprié.

2.20 Si nécessaire, le matériel doit être correctement stérilisé avant utilisation, de préférence à la vapeur sèche sous pression. D'autres méthodes peuvent être utilisées si la stérilisation à la vapeur

ne peut être utilisée en raison de la nature du matériel. Il est important de ne pas négliger les équipements individuels tels que les centrifugeuses de paillasse et les bains-marie. Les équipements utilisés pour la purification, la séparation ou la concentration doivent être stérilisés ou désinfectés au moins entre chaque utilisation pour différents produits.

L'effet des méthodes de stérilisation sur l'efficacité et la validité de l'équipement doit être étudié afin de déterminer sa durée de vie. Toutes les procédures de stérilisation doivent être validées.

2.21 L'équipement doit être conçu de manière à éviter toute confusion entre différents organismes ou produits. Les tuyaux, vannes et filtres doivent être identifiés quant à leur fonction. Des incubateurs distincts doivent être utilisés pour les contenants infectés et non infectés, ainsi que, de manière générale, pour les différents organismes ou cellules. Les incubateurs contenant plusieurs types d'organismes ou de cellules ne sont acceptables que si des mesures adéquates sont prises pour sceller, décontaminer la surface et séparer les contenants. Les récipients de culture, etc., doivent être étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection des articles peuvent être particulièrement difficiles et nécessitent une attention particulière. L'équipement utilisé pour le stockage des agents ou produits biologiques vétérinaires doit être conçu et utilisé de manière à éviter toute confusion. Tous les articles stockés doivent être étiquetés clairement et sans ambiguïté et placés dans des conteneurs étanches. Les articles tels que les stocks de semences de cellules et d'organismes doivent être stockés dans un équipement dédié.

2.22 Les équipements concernés, tels que ceux nécessitant un contrôle de température, doivent être équipés de systèmes d'enregistrement et/ou d'alarme. Pour éviter les pannes, un système de maintenance préventive, associé à une analyse des tendances des données enregistrées, doit être mis en place.

2.23 Le chargement des lyophilisateurs nécessite une zone propre et confinée. Le déchargement des lyophilisateurs contamine l'environnement immédiat. Par conséquent, pour les lyophilisateurs à une seule extrémité, la salle blanche doit être décontaminée avant l'introduction d'un nouveau lot de fabrication dans la zone, sauf si celui-ci contient les mêmes organismes. Les lyophilisateurs à double porte doivent être stérilisés après chaque cycle, sauf ouverture dans un endroit propre. La stérilisation des lyophilisateurs doit être effectuée conformément au point 3.20. En cas de fonctionnement en campagne, ils doivent être stérilisés au moins après chaque campagne.

Logements et soins pour animaux

3.1 Les animaux sont utilisés pour la fabrication et le contrôle de nombreux produits biologiques. Ils doivent être hébergés dans des bâtiments séparés, équipés de systèmes de ventilation autonomes. La conception et les matériaux de construction des bâtiments doivent permettre un maintien dans un état de propreté et d'hygiène optimal, exempt d'insectes et de vermine. Les installations de soins aux animaux doivent comprendre des unités d'isolement pour la mise en quarantaine des animaux entrants et un stockage des aliments exempt de vermine.

Des salles d'inoculation des animaux, séparées des salles d'autopsie, doivent également être prévues. Des installations de désinfection des cages, si possible à la vapeur, ainsi qu'un incinérateur pour l'élimination des déchets et des cadavres d'animaux doivent être prévus.

3.2 L'état sanitaire des animaux dont sont issues les matières premières et de ceux utilisés pour le contrôle qualité et les tests de sécurité doit être surveillé et consigné. Le personnel employé dans les locaux d'élevage doit disposer de vêtements, de vestiaires et de douches adaptés. Lorsque des singes sont utilisés pour la production ou le contrôle qualité de produits biologiques, une attention particulière est requise, conformément aux Exigences relatives aux substances biologiques n° 7 en vigueur.

Production

4.0 Des procédures opérationnelles standard doivent être disponibles et maintenues à jour pour toutes les opérations de fabrication.

4.1 En raison de la grande variété de produits, du nombre souvent élevé d'étapes impliquées dans la fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques et de la nature des processus biologiques, une attention particulière doit être accordée au respect de procédures opérationnelles validées, à la surveillance constante de la production à toutes les étapes et aux contrôles en cours de fabrication.

4.2 De plus, une attention particulière doit être accordée aux matières premières de départ, aux milieux de culture et à l'utilisation d'un système de lots de semences.

4.3 Les spécifications relatives aux matières premières doivent préciser leur source, leur origine et leur méthode de fabrication, ainsi que les contrôles appliqués, notamment microbiologiques, pour garantir leur aptitude à l'emploi. La libération d'un produit fini est conditionnée à l'obtention de résultats satisfaisants lors des essais sur les matières premières.

4.4 La capacité des milieux de culture à soutenir la croissance souhaitée doit être correctement validée au préalable.

4.5 Les milieux de culture doivent de préférence être stérilisés in situ ou en continue. La chaleur est la méthode privilégiée. Les gaz, milieux de culture, acides, bases, agents anti-mousse et autres matériaux introduits dans les bio générateurs stériles doivent eux-mêmes être stériles.

4.6 Les milieux et les cultures doivent être ajoutés aux fermenteurs et autres récipients dans des conditions rigoureusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Il convient de veiller à ce que les récipients soient correctement raccordés lors de l'ajout des cultures.

4.7 Si possible, les milieux de culture doivent être stérilisés in situ . Des filtres stérilisants en continue pour l'ajout régulier de gaz, de milieux, d'acides, d'alcalins, d'agents anti-mousse, etc., aux fermenteurs doivent être utilisés autant que possible.

4.8 Une attention particulière doit être accordée à la validation des méthodes de stérilisation.

4.9 Lorsqu'un processus d'inactivation est effectué pendant la fabrication, des mesures doivent être prises pour éviter le risque de contamination croisée entre les produits traités et non traités.

4.10 Une grande variété d'équipements est utilisée en chromatographie ; en général, ces équipements doivent être dédiés à la purification d'un seul produit et stérilisés ou désinfectés entre chaque lot. L'utilisation répétée du même équipement à la même étape ou à des étapes différentes du traitement peut poser des problèmes de décontamination et de purification. La durée de vie des

colonnes et la méthode de stérilisation doivent être définies. Une attention particulière doit être portée à la surveillance des charges microbiennes et des endotoxines.

Souche mère

5.0 Les installations doivent être adéquates pour assurer toutes les fonctions de production applicables, telles que : le stockage des souches mères, des ingrédients et autres matériaux de production ; la préparation des milieux de croissance et des cultures cellulaires ; la préparation de la verrerie et de l'équipement de production ; l'inoculation, l'incubation et la récolte des cultures ; le stockage des matériaux en cours de fabrication ; l'inactivation, la centrifugation, l'ajout d'adjuvant et la formulation du produit ; le remplissage, la dessiccation, le scellement des conteneurs, l'étiquetage et le stockage du produit final ; les tests de contrôle de la qualité des matières premières en cours de fabrication et du produit final ; et la recherche et le développement.

5.1 L'objectif des tests sur la souche mère est de garantir l'innocuité, la qualité et l'efficacité du vaccin. L'innocuité doit être testée dès les premiers stades. Une souche mère doit être établie pour chaque micro-organisme utilisé dans la production d'un produit, afin de servir de source de souche pour l'inoculation de toutes les cultures de production.

5.2 Les souches de travail et de production peuvent être préparées à partir de la souche mère par repiquage ; en général, les cultures de production finales ne doivent pas dépasser cinq (parfois dix) passages à partir de la souche mère. Le nombre de passages doit être déterminé par les données et spécifié au cas par cas. L'utilisation d'une souche mère et la limitation du nombre de passages du micro-organisme de la souche de cette manière contribuent à maintenir l'uniformité et la régularité de la production.

5.3 Il convient de conserver des enregistrements de la source de la souche mère. Pour les micro-organismes génétiquement modifiés, la source du ou des gènes responsables des antigènes immunogènes et du micro-organisme vecteur doit être identifiée. De plus, les séquences génétiques introduites dans le génome du micro-organisme semez lors de la construction de la semence modifiée doivent être fournies. La souche mère doit être constituée d'un seul lot/série uniforme de souches, mélangées et conditionnées en conteneurs.

5.4 Les souches mères doivent être congelées ou desséchées et conservées à basse température, par exemple -40°C ou -70°C , ou dans d'autres conditions jugées optimales pour maintenir leur viabilité. Chaque souche mère doit être testée afin de garantir son identité, sa sécurité et son efficacité. Les souches génétiquement modifiées doivent également être testées afin de garantir la stabilité et la sécurité des séquences génétiques insérées. La pureté doit également être établie par des tests visant à garantir l'absence de bactéries, champignons, mycoplasmes et virus étrangers.

5.5 Lorsque des cultures cellulaires sont utilisées pour la préparation d'un produit, un stock cellulaire maître (MCS) doit être constitué pour chaque type de cellule utilisé. La provenance de ce stock doit être enregistrée. Pour chaque produit, les taux de passage cellulaire maximal et minimal utilisables pour la production doivent être définis et spécifiés dans la procédure opérationnelle standard (SOP).

5.6 Chaque lignée cellulaire mère doit être caractérisée afin de garantir son identité, et sa stabilité génétique doit être démontrée lors du repiquage, du passage cellulaire le plus bas au passage

cellulaire le plus élevé utilisé pour la production. Le caryotype de la lignée cellulaire mère doit être stable et présenter un faible niveau de polyploïdie. L'absence d'oncogénicité ou de tumorigénicité doit être démontrée par des études in vivo sur des espèces appropriées, en utilisant le passage cellulaire le plus élevé pouvant être utilisé pour la production. La pureté des lignées cellulaires mères doit être établie par des tests visant à garantir l'absence de bactéries, champignons, mycoplasmes et virus étrangers.

Registres de traitement des lots (protocoles) et registres de distribution

6.0 Les registres de traitement des lots de production réguliers doivent fournir un compte rendu complet de l'historique de fabrication de chaque lot d'une préparation biologique, montrant qu'il a été fabriqué, testé, distribué dans des conteneurs et distribué conformément aux procédures autorisées.

6.1 Un registre de traitement distinct doit être préparé pour chaque lot de produit biologique et doit inclure les informations suivantes :

6.1.1 Le nom et le dosage du produit ;

6.1.2 La date de fabrication ;

6.1.3 Le numéro d'identification du lot ;

6.1.4 La formulation complète du lot, y compris l'identification des souches ou matières premières ;

6.1.5 Le numéro de lot de chaque composant utilisé dans la formulation ;

6.1.6 Le rendement obtenu aux différentes étapes de fabrication du lot ;

6.1.7 Un procès-verbal dûment signé de chaque étape suivie, des précautions prises et des observations particulières faites tout au long de la fabrication du lot ;

6.1.8 enregistrement de tous les essais de contrôle en cours de fabrication et des résultats obtenus ;

6.1.9 Spécimen de l'étiquette ;

6.1.10 Identification des matériaux d'emballage, des contenants et des fermetures utilisées ;

6.1.11 Une signature datée de l'expert chargé d'approuver les opérations de fabrication ;

6.1.12 Un rapport d'analyse, daté et signé par l'expert responsable, indiquant si le lot est conforme aux spécifications décrites dans la procédure opératoire normalisée enregistrée auprès de l'autorité régulation;

6.1.13 Un enregistrement de la décision concernant la libération ou le rejet du lot par le service de contrôle qualité et, si le lot est rejeté, un enregistrement de son élimination ou de son utilisation.

6.2 Les dossiers doivent être conservés pendant au moins deux ans après la date de péremption d'un lot ou d'un lot de fabrication d'un produit biologique vétérinaire et être disponibles à tout moment pour inspection.

6.3 Les registres doivent permettre de retracer toutes les étapes de fabrication et d'analyse d'un lot, et doivent inclure les enregistrements de stérilisation de tous les appareils et matériaux utilisés pour sa fabrication. Les registres de distribution doivent être conservés de manière à permettre le rappel rapide d'un lot particulier, si nécessaire.

Assurance qualité et contrôle qualité

7.0 Le département d'assurance qualité et/ou de contrôle qualité devrait avoir les principales missions suivantes :

7.0.1 Préparer des instructions détaillées pour chaque test et analyse ;

7.0.2 Assurer une identification et une séparation adéquates des échantillons d'essai afin d'éviter les mélanges et les contaminations croisées ;

7.0.3 Veiller à ce que la surveillance environnementale et la validation des équipements soient effectuées de manière appropriée pour évaluer l'adéquation des conditions de fabrication ;

7.0.4 Libérer ou rejeter les matières premières et les produits intermédiaires, si nécessaire ;

7.0.5 Libérer ou rejeter les matériaux d'emballage et d'étiquetage ainsi que les contenants finaux dans lesquels les médicaments doivent être placés ;

7.0.6 Libérer ou rejeter chaque lot de préparation finie ;

7.0.7 Évaluer l'adéquation des conditions dans lesquelles les matières premières, les produits intermédiaires et les préparations biologiques finies ont été stockés ;

7.0.8 Évaluer la qualité et la stabilité des produits finis et, si nécessaire, des matières premières et des produits intermédiaires ;

7.0.9 Établir des dates d'expiration sur la base de la période de validité liée aux conditions de stockage spécifiées ;

7.0.10 Établir et, si nécessaire, réviser les procédures et spécifications de contrôle et

7.0.11 Être responsable de l'examen des préparations retournées afin de déterminer si ces préparations doivent être libérées, retraitées ou détruites ; des registres adéquats de la distribution de ces préparations doivent être conservés.

7.1 Le laboratoire de contrôle qualité d'un fabricant doit être séparé de la zone de production et idéalement situé dans un bâtiment distinct. Il doit être conçu, équipé et dimensionné de manière à constituer une entité autonome, avec des installations adéquates pour le stockage des documents et des échantillons, la préparation des dossiers et la réalisation des essais nécessaires.

7.2 Les contrôles en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir la qualité constante des produits biologiques vétérinaires. Les tests essentiels au contrôle qualité, mais qui ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent être réalisés à un stade approprié de la production.

7.3 La réalisation de tous les tests qualitatifs et quantitatifs mentionnés dans les spécifications des matières premières peut être remplacée par un système de certificats délivrés par le fabricant de la matière première, à condition que :

7.3.1 Il existe un historique de production fiable,

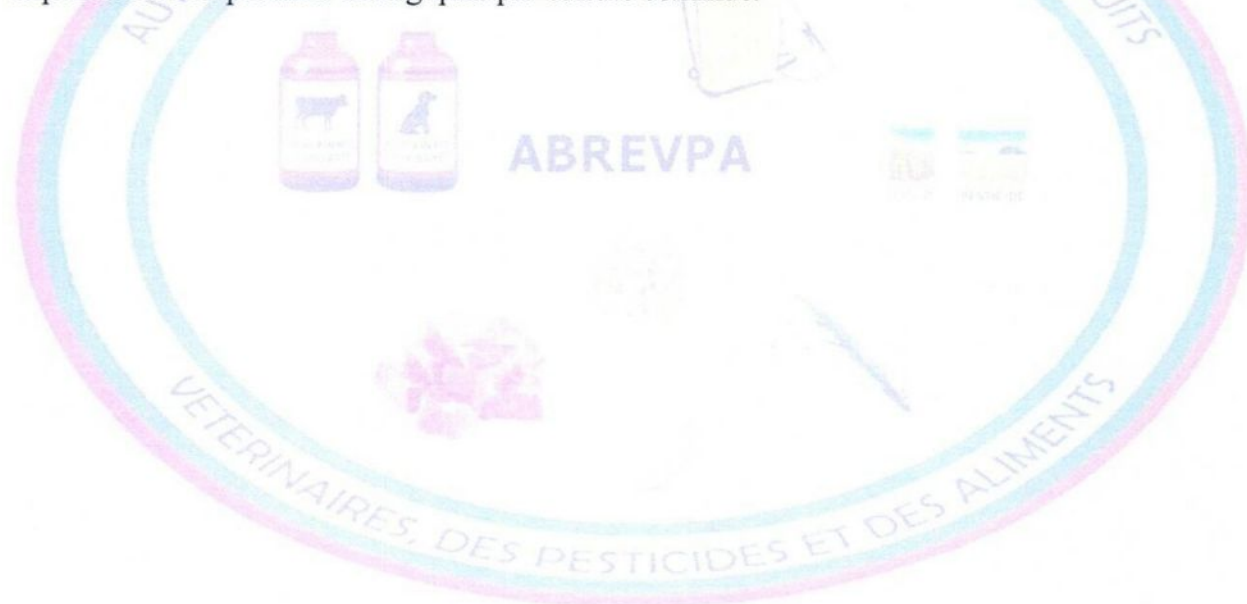
7.3.2 Le fabricant est régulièrement audité et

7.3.3 Au moins un test d'identité spécifique est effectué par le fabricant du produit final.

7.4 Des échantillons de produits intermédiaires et finaux doivent être conservés en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour permettre la répétition ou la confirmation d'un contrôle de lot. Cependant, il n'est pas nécessaire de conserver des échantillons de référence de certaines matières premières, par exemple les composants des milieux de culture.

7.5 Certaines opérations nécessitent la surveillance continue des données au cours d'un processus de production, par exemple la surveillance et l'enregistrement des paramètres physiques pendant la fermentation.

7.6 Une attention particulière doit être accordée aux exigences de contrôle de qualité découlant de la production de produits biologiques par culture continue.



ANNEXE 3 : PRODUITS THÉRAPEUTIQUES NON STÉRILES (PRÉMÉLANGES, COMPLÉMENTS ET ADDITIFS ALIMENTAIRES BIOLOGIQUES)

principe

Les liquides, crèmes et onguents peuvent être particulièrement sensibles à la contamination microbienne et autre lors de leur fabrication. Par conséquent, des mesures spécifiques doivent être prises pour prévenir toute contamination.

A.3.0 Locaux et équipements

A.5.0.1 L'utilisation de systèmes fermés pour la transformation et le transfert est recommandée afin de protéger le produit de toute contamination. Les zones de production où les produits ou les contenants propres ouverts sont exposés doivent normalement être efficacement ventilées avec de l'air filtré.

A.5.0.2 Les réservoirs, conteneurs, tuyauteries et pompes doivent être conçus et installés de manière à pouvoir être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, la conception des équipements doit prévoir un minimum de zones mortes ou de zones où les résidus peuvent s'accumuler et favoriser la prolifération microbienne.

A.5.0.3 L'utilisation d'appareils en verre doit être évitée autant que possible. L'acier inoxydable de haute qualité est souvent le matériau de choix pour les pièces en contact avec le produit.

A3.1 Introduction

Des directives supplémentaires sont nécessaires pour certains types de produits en raison de la vaste gamme de produits vétérinaires non stériles soumis à autorisation et des différences d'attentes des consommateurs quant à leur qualité. Ces produits sont souvent fabriqués dans des installations qui servent également à la fabrication d'autres produits.

Cela peut entraîner des risques supplémentaires de contamination croisée, qui doivent être pris en compte.

A3.2 Produits thérapeutiques non stériles

A.3.2.1 Liquides, crèmes, pâtes, gels et onguents

Les liquides, crèmes, pâtes, gels et onguents sont particulièrement sensibles à la contamination microbiologique lors de leur fabrication et de leur stockage. Des mesures spécifiques doivent donc être prises pour minimiser la contamination. La qualité de l'eau est particulièrement importante.

A3.2.2 Poudres et comprimés

La fabrication de poudres, de bolus et de comprimés génère inévitablement de la poussière. Une attention particulière doit être portée à la réduction de la contamination croisée et à la facilitation du nettoyage, soit par l'utilisation d'installations dédiées, de dispositifs étanches de distribution et de mélange des matériaux, soit par un système d'extraction efficace des poussières. Cependant,

l'installation de tels systèmes ne dispense pas d'un nettoyage régulier des zones et équipements de production.

A.3.3 Produits contenant des pénicillines et autres antibiotiques hautement sensibilisants

L'utilisation de pénicillines et d'autres antibiotiques hautement sensibilisants en médicaments vétérinaires ne présente pas les mêmes risques d'hypersensibilité chez l'animal que chez l'homme. Néanmoins, lorsque les produits vétérinaires contenant des pénicillines et autres antibiotiques hautement sensibilisants ne sont pas fabriqués dans des installations dédiées, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter toute contamination croisée et tout risque pour la sécurité de l'opérateur.

A3.4 Électrolytes

A.3.4.1 Le terme « électrolytes » désigne généralement des solutions de compléments minéraux aux applications diverses. Les « électrolytes », parfois additionnés de vitamines et d'autres médicaments, peuvent être utilisés pour traiter la déshydratation sévère associée à la diarrhée et à d'autres affections. Ces produits peuvent être administrés soit par injection, auquel cas ils doivent être stériles (voir annexe 1), soit par voie orale, auquel cas ils doivent être conformes aux exigences supplémentaires pertinentes de la présente annexe.

A.3.4.2 Dans l'industrie des courses hippiques, les produits électrolytiques sont couramment utilisés pour traiter les animaux déshydratés après la course. Ces produits sont généralement ajoutés à l'eau de boisson ou à la nourriture après la course. D'autres produits électrolytiques sont simplement des compléments vitaminiques et minéraux ajoutés régulièrement à la nourriture et à l'eau. Dans certains cas, ces produits sont fabriqués sous forme de poudre sèche. Ces produits sont considérés comme des compléments vitaminiques et minéraux aux fins des BPF (voir annexe 6).

A3.5 Huiles contre le météorisme

A.3.5.1 Ce type de produit est généralement composé d'une huile minérale (pétrole) mélangée à un détergent. Il est administré aux animaux individuellement par trempage ou application sur le flanc, ou pulvérisé sur les pâturages ou ajouté à l'eau des abreuvoirs.

A.3.5.2 Ces produits sont des produits chimiques vétérinaires enregistrés et doivent donc être fabriqués conformément aux principes de fabrication et aux éléments fondamentaux du présent Code BPF, en tenant compte de leur nature et de leur utilisation. Lorsque le produit est fabriqué dans une raffinerie de pétrole, seuls les aspects pertinents des BPF doivent être appliqués.

A3.6. Dispositifs intra-ruminaux à libération lente

A.3.6.1 Ces produits varient considérablement en type et en méthode de fabrication. Il s'agit généralement d'objets volumineux et lourds, parfois dotés d'un dispositif mécanique de distribution et d'un dispositif anti-régurgitation. On peut citer comme exemples de grandes capsules anti-ballonnement à ressort, de grandes anodes en magnésium recouvertes de caoutchouc qui s'ouvrent automatiquement à l'entrée dans le rumen, et de compléments minéraux à libération lente sous forme de comprimés ou de capsules. Dans certains cas, certaines étapes de fabrication sont sous-

traitées à des fabricants non pharmaceutiques, par exemple une fonderie métallurgique ou une usine de moulage de caoutchouc.

A3.6.2 Ces installations doivent être agréées et les activités de fabrication concernées doivent être menées conformément aux principes de fabrication et aux éléments fondamentaux du présent Code BPF. Lors de l'application du Code, il convient de tenir compte de la nature du produit et de son utilisation, ainsi que de la nature du procédé de fabrication.

A3.7 Locaux et équipements

Les zones de production où le produit ou l'équipement de production nettoyé sont exposés doivent être correctement protégées de l'environnement extérieur.

A3.8 Production

A3.8.1 La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être spécifiée et surveillée. L'entretien des réseaux d'eau doit être soigné afin d'éviter tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique des réseaux d'eau, une procédure de rinçage validée doit être suivie pour garantir l'élimination efficace de l'agent désinfectant.

A3.8.2 La qualité des matériaux réceptionnés dans des camions-citernes doit être vérifiée avant leur transfert vers les réservoirs de stockage. Lors du transfert des matériaux par pipeline, il convient de veiller à ce qu'ils parviennent à destination.

A3.8.3 Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants, comme le carton ou les palettes en bois, ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou les conteneurs propres sont exposés.

A3.8.4 Il convient de veiller à maintenir l'homogénéité des mélanges, suspensions, etc. pendant le remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés pour garantir l'homogénéité. Des procédures doivent être mises en place pour garantir le maintien de l'homogénéité pendant le remplissage et après les arrêts. Une attention particulière doit être portée au début, après les arrêts et à la fin du remplissage pour garantir le maintien de l'homogénéité.

A3.8.5 Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement après transformation, la durée maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.

ANNEXE 4 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PREMELANGES POUR ALIMENTS MÉDICAMENTEUX, COMPLÉMENTS ET ADDITIFS ALIMENTAIRES BIOLOGIQUES

Principe :

Les aliments médicamenteux sont des produits généralement considérés comme des produits nutritionnels, censés présenter un bénéfice thérapeutique et devant donc être enregistrés. Ils doivent donc être fabriqués conformément aux normes BPF.

A4.0 Introduction Aux fins de la présente annexe,

un aliment médicamenteux est tout mélange d'un ou plusieurs médicaments vétérinaires et d'aliments pour animaux qui est prêt à être commercialisé et destiné à être administré aux animaux sans autre transformation en raison de ses propriétés curatives ou préventives ou d'autres propriétés (par exemple, diagnostic médical, restauration, correction ou modification des fonctions physiologiques chez les animaux) :

un prémélange pour aliments médicamenteux est tout médicament vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

Dans la plupart des cas, ils sont administrés aux animaux dans leur alimentation ou leur eau de boisson, ce qui signifie que le dosage individuel est impossible à contrôler. La gamme de produits comprend :

- Prémélanges
- Compléments
- Compléments minéraux d'origine minière(issus de l'extraction minière)
- Additifs alimentaires, tels que les probiotiques et autres microbes administrés directement, ainsi que les enzymes dérivées de cultures microbiennes.
- Aliments médicamenteux pour animaux aquatiques

A4.1 Prémélanges et suppléments Générales

A.4.1.1 Les prémélanges d'aliments et d'eau pour animaux facilitent l'ajout de médicaments à des volumes importants d'aliments pour animaux. Ils sont utilisés lorsque les matières actives sont difficiles à peser ou à manipuler, ou que leur conservation est coûteuse dans une installation de mélange d'aliments pour animaux, commerciale ou à la ferme.

A4.1.2 Les compléments alimentaires sont généralement des mélanges de vitamines et de minéraux ajoutés à l'alimentation ou à l'eau de boisson. Ils peuvent être formulés sous forme de poudre sèche ou de préparation liquide.

A4.1.3 D'autres sont formulés sous forme de produits auto-administrés, comme les blocs de sel solide ou de mélasse, ou sous forme de blocs liquides. Certains produits sont simplement composés de minéraux, comme le calcaire et la dolomite, extraits du sol, concassés, tamisés et ensachés pour servir de compléments minéraux au bétail.

A4.1.4 En raison de la grande quantité de poussière générée lors de la fabrication de préparations sèches, une attention particulière doit être accordée au contrôle de la contamination croisée, soit

par séparation physique des autres aspects de la fabrication, soit par une extraction efficace des poussières et une hygiène rigoureuse.

A4.1.5 Certaines préparations sont appelées « électrolytes » et servent principalement à remplacer les minéraux et autres électrolytes perdus par les lévriers et les chevaux pendant l'exercice. Malgré leurs vertus thérapeutiques, la plupart de ces « électrolytes » sont plus justement considérés comme des compléments alimentaires du point de vue de leur fabrication.

A4.2 Bâtiments et terrains

A4.2.1 La fabrication de pré mélanges secs et de compléments alimentaires nécessite généralement des zones dédiées, séparées des autres étapes de la fabrication de produits chimiques vétérinaires par la distance ou par des barrières physiques, afin de minimiser le risque de contamination croisée. La fabrication de pré mélanges nécessite l'utilisation de grandes quantités de matières végétales susceptibles d'attirer les insectes et les rongeurs. Les locaux doivent être conçus, équipés et exploités de manière à minimiser ce risque et faire l'objet d'un programme régulier de lutte antiparasitaire.

A4.2.2. Il convient d'envisager de fabriquer les pré mélanges dans des zones dédiées, si possible indépendantes de l'usine de fabrication principale. Ces zones devraient également être entourées d'une zone tampon afin de minimiser le risque de contamination des autres zones de production.

A4.2.3 En raison de l'important volume de poussière généré lors de la production de matériaux en vrac pour pré mélanges, une attention particulière doit être portée à la nécessité d'éviter toute contamination croisée et de faciliter le nettoyage, par exemple par l'installation de systèmes de transport étanches et d'extraction des poussières, lorsque cela est possible. L'installation de tels systèmes ne dispense toutefois pas d'un nettoyage régulier des zones de production. Les programmes de nettoyage doivent notamment viser l'accumulation de poussières, de matières collantes comme la mélasse et de matières corrosives comme le sel.

A4.2.4. Les allées et chemins extérieurs entourant la zone de production doivent être scellés afin d'empêcher la saleté et la boue des roues des chariots élévateurs et autres équipements mobiles de pénétrer dans les zones de production.

A4.2.5 Les locaux, y compris les terrains et jardins environnants, doivent être maintenus dans un état ordonné, propre et rangé.

A4.3. Personnel

A4.3.1 Lorsque des pré mélanges et des suppléments sont fabriqués dans des locaux également utilisés pour fabriquer d'autres produits, le personnel impliqué dans la fabrication des pré mélanges et des suppléments doit être clairement identifié et formé aux éléments des BPF adaptés à ses besoins.

A4.4. Équipement

A.4.4.1 Un nettoyage complet peut ne pas être nécessaire entre les lots de produits identiques ou étroitement liés, si l'intégrité du produit est maintenue.

A4.5 Contrôle des processus

A4.5.1 Les parties du procédé susceptibles d'avoir une influence négative significative sur la stabilité des ingrédients actifs (par exemple, l'utilisation de vapeur dans la fabrication de granulés) doivent être contrôlées pour garantir la cohérence d'un lot à l'autre.

A4.5.2 Une attention particulière doit être accordée à la prévention de la contamination microbienne lors de la fabrication ou du stockage de formulations liquides sensibles.

A4.6. Suppléments minéraux extraits des mines.

A.4.6.1 Les compléments minéraux tels que le calcaire et la dolomie sont souvent extraits du sol à l'aide d'une chargeuse frontale, concassés et broyés, tamisés puis ensachés. L'identité et, le cas échéant, la pureté des matières extraites et traitées doivent être vérifiées par des tests de niveau approprié, conformes aux informations enregistrées. Il convient de veiller à ce que matière stockée soit stockée de manière à éviter toute contamination par des eaux de ruissellement et autres matériaux de drainage, et à ce que la matière ensachée soit exempte de contaminants tels que des morceaux de métal, du verre brisé, des excréments d'oiseaux et d'autres animaux.

A4.7 Produits microbiens et enzymatiques à alimentation directe

Généralités

A.4.7.1 Les microbiens à administration directe, parfois appelés probiotiques) sont essentiellement des produits contenant des micro-organismes viables (bactéries et champignons) destinés à être administrés par voie orale aux animaux d'élevage afin de faciliter la digestion et d'améliorer l'efficacité de la conversion alimentaire, ou de favoriser la santé intestinale. Ces produits sont généralement formulés sous forme de poudre, de granulés ou de yaourt liquide. Ils peuvent être administrés en doses massives dans l'alimentation ou individuellement à chaque animal

A.4.7.2 Les additifs alimentaires enzymatiques sont des enzymes spécifiques, naturellement présentes, généralement issues de cultures de micro-organismes, comme celles utilisées pour la fabrication de micro-organismes administrés directement, bien que certaines soient issues de tissus végétaux ou animaux. Ils se présentent généralement sous forme de poudre ou de granulés, mais peuvent également être liquides, et sont généralement ajoutés aux aliments du bétail pour faciliter la digestion et améliorer l'efficacité de la conversion alimentaire.

A.4.7.3 Les micro-organismes et les produits enzymatiques à alimentation directe sont sensibles à la contamination microbienne pendant la fabrication et le stockage ultérieur, et, dans le cas des produits enzymatiques, à la contamination par les métaux lourds provenant des matières utilisées dans le processus de fermentation. Aux fins d'enregistrement, ces deux types de produits doivent respecter des normes minimales de puissance, de pureté et d'activité des matières actives, et être exempts ou conformes aux normes requises pour des organismes nuisibles tels qu'*Escherichia coli* et *Salmonella spp*. Les produits enzymatiques doivent également respecter des normes minimales de contamination par les métaux lourds.

A.4.7.4 Une attention particulière doit être portée à l'uniformité et à la qualité du matériel parental (cultures mères et de travail), à la qualité des milieux de culture et à l'hygiène, tant sur les lieux

que pendant le processus de fabrication. Des contrôles qualité adéquats doivent être effectués pendant le processus de fabrication et sur le produit fini. Des normes de fabrication plus strictes sont requises lorsque le processus de fabrication implique la fermentation et/ou l'extraction de la culture.

A.4.7.5 Lorsque le produit fabriqué est essentiellement un pré mélange de la matière active avec d'autres matières, la norme de fabrication est essentiellement la même que celle requise pour les pré mélanges et les suppléments, une attention particulière étant accordée à l'hygiène et à la qualité des matières premières.

A4.8 Bâtiments et terrains

A4.8.1 L'alimentation en air des zones utilisées pour produire des produits microbiens et enzymatiques à alimentation directe doit être conçue de manière à minimiser la contamination.

A4.8.2 Personnel

A4.8.2.1 Personnel responsable de la fabrication et de la qualité des aliments à alimentation directe microbiens et enzymatiques doivent posséder les qualifications appropriées en microbiologie ou dans des domaines connexes et/ou une expérience dans la fabrication de ces produits.

A4.8.2.2 Lorsque la fabrication de produits microbiens et enzymatiques à alimentation directe est effectuée dans des locaux également utilisés pour la fabrication d'autres produits, le personnel impliqué dans la fabrication de produits microbiens à alimentation directe doit être clairement identifié et formé aux éléments des BPF appropriés à ses besoins.

A4.8.3. Contrôle des processus

A4.8.3.1 Contrôle des matériaux

A4.8.3.1.1 L'identité taxonomique des micro-organismes sélectionnés pour les micro-organismes à alimentation directe en microbes ou la production d'enzymes doit être vérifiée.

A4.8.3.1.2 L'identité de la culture mère doit être vérifiée par caractérisation morphologique et comparaison avec les caractéristiques taxonomiques initialement identifiées. Sa pureté doit être vérifiée avant son transfert vers l'équipement de fermentation par dilutions successives, étalement et inspection macroscopique et microscopique pour détecter la présence éventuelle de micro-organismes étrangers.

A4.8.3.1.3 La culture de souches mères doit être maintenue de manière à minimiser la dégénérescence et à maintenir la stabilité génétique.

A4.8.3.1.4 Toutes les cultures de souches doivent être clairement étiquetées et des techniques aseptiques strictes doivent être appliquées lors de la réanimation et de la sous-culture.

A4.8.4 Contrôle de la production

A4.8.4.1 Toutes les opérations doivent être conçues de manière à éviter la contamination, la formation de sous-produits indésirables, la détérioration et les erreurs de manipulation.

A4.8.4.2 Le liquide de culture doit être échantillonné et sa pureté doit être vérifiée à intervalles réguliers tout au long du processus de fermentation. Cependant, dans les cultures de surface semi-solides, le contrôle de la pureté peut se limiter à une inspection visuelle.

A4.8.4.3. L'activité enzymatique et les paramètres opérationnels tels que la température, le pH et la teneur en oxygène doivent être surveillés pendant la fermentation et maintenus dans des plages prédéterminées, basées sur l'expérience. Tout écart par rapport à ces plages peut indiquer une contamination avant même qu'elle ne soit détectable par les analyses microbiennes.

A4.8.5. Récupération enzymatique

Des mesures doivent être prises pour garantir que la contamination du produit pendant la récupération est minimisée.

A4.9 CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS

A.4.9.1 Il est reconnu qu'en raison du volume important de certains médicaments vétérinaires dans leur emballage final, notamment les pré mélanges, il peut être impossible pour les fabricants de conserver des échantillons de chaque lot dans son emballage final. Cependant, les fabricants doivent veiller à conserver et stocker suffisamment d'échantillons représentatifs de chaque lot conformément au guide.

A.4.9.2 Dans tous les cas, le récipient utilisé pour le stockage doit être du même matériau que le récipient principal du marché dans lequel le produit est commercialisé.

ANNEXE 5 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES ECTOPASITICIDES VÉTÉRINAIRES

Principe :

La présente annexe vise à guider les bonnes pratiques applicables aux installations manipulant des ectoparasitiques contenant des substances dangereuses telles que certains produits inflammables, toxiques, explosifs, corrosifs et irritants. Elle ne remplace pas la législation nationale relative à la protection de l'environnement et du personnel.

5.0 Introduction

Les ectoparasitiques sont des produits appliqués en usage externe sur les animaux pour lutter contre les parasites externes. L'annexe et les autres guides des BPF relatifs aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et à la réglementation doivent être respectés, en plus des critères de sécurité des travailleurs et de la législation sur les produits et substances dangereuses. Les législations nationales régissant les conditions particulières de stockage des produits dangereux doivent être respectées.

Les ectoparasitiques diffèrent de la plupart des autres produits chimiques vétérinaires par la présence de substances actives toxiques, potentiellement toxiques et généralement incompatibles avec d'autres médicaments. Par conséquent, ils ne doivent pas être fabriqués dans la même zone que d'autres produits chimiques vétérinaires, sauf si des précautions particulières sont prises pour éviter toute contamination croisée. Ces précautions peuvent inclure l'utilisation d'équipements dédiés, correctement séparés des autres zones de traitement, ou, lorsque le même équipement doit être utilisé pour des produits incompatibles, l'application de procédures de nettoyage programmées et validées. Certaines substances actives étant également utilisées pour des produits chimiques agricoles, les ectoparasitiques sont parfois fabriqués dans des usines qui produisent également des produits chimiques agricoles. Dans ce cas, des précautions rigoureuses doivent être prises pour éliminer le risque de contamination croisée avec des pesticides, des herbicides et des matières incompatibles.

Cette annexe doit être lue conjointement avec les directives EAC MRP ,GMP concernant, entre autres, les finitions des bâtiments et les installations techniques générales. Cette annexe porte principalement sur les systèmes de climatisation et de ventilation de l'établissement ; toutefois, elle fournit également des conseils sur la protection du personnel.

Certains produits, comme les acaricides pour trempage, sont fabriqués en grandes quantités à partir de solvants et d'autres substances hautement inflammables, stockés dans des fûts ou des cuves de stockage spécialement conçues. Le stockage en extérieur de ces substances peut être acceptable, à condition que les conditions de stockage, notamment la température, soient adaptées aux substances concernées. Les questions de sécurité, telles que le risque d'explosion dû à la production excessive de poussières et la possibilité d'inhalation de poussières chargées de produits chimiques par le personnel (par exemple, les pesticides organophosphorés), doivent être prises en compte lors de la conception et de l'implantation d'une usine de fabrication d'ectoparasitiques.

Les zones concernées par la présente annexe comprennent toutes les zones où la manipulation de produits pourrait entraîner une contamination croisée, une exposition du personnel ou un rejet dans

l'environnement. Il s'agit notamment des sites de fabrication de substances actives, de fabrication et de stockage de produits formulés.

Dans la mesure du possible, les produits doivent être fabriqués dans des systèmes fermés.

5.1 Généralités

Les installations doivent être conçues et exploitées conformément aux principaux principes des BPF, comme suit :

5.1.1. Assurer la qualité du produit ;

5.1.2. Protéger les opérateurs des effets nocifs possibles des produits contenant des substances dangereuses ;

5.1.3. Protéger l'environnement de toute contamination et ainsi protéger le public des effets nocifs potentiels des produits contenant des substances dangereuses.

5.1.4. La production de produits ectoparasitiques implique des substances dangereuses qui doivent généralement être réalisées dans des installations distinctes, dédiées et autonomes.

1 5.1.4.1. Ces installations autonomes peuvent se trouver dans le même bâtiment qu'une autre installation, mais doivent être séparées par une barrière physique et avoir, par exemple entrées séparées, locaux pour le personnel et systèmes de traitement d'air.

5.1.4.2 Le degré de séparation avec les installations adjacentes et le partage des services communs doivent être déterminés par une évaluation des risques. En général, ces installations de fabrication doivent être considérées comme des installations de confinement.

5.2 Bâtiments et terrains

En règle générale, les ectoparasitiques ne doivent pas être fabriqués dans la même zone que d'autres produits chimiques vétérinaires. Ils doivent être fabriqués dans des zones ou des bâtiments séparés, avec des équipements dédiés à ce type de produits. Cependant, l'utilisation d'équipements communs peut être acceptée, à condition de contrôler la contamination croisée par une planification et une procédure de nettoyage validée.

De même, lorsque des ectoparasitiques sont fabriqués dans une usine qui fabrique également des produits chimiques agricoles, ils doivent être fabriqués dans une zone distincte de l'usine, à l'aide d'équipements dédiés à la fabrication de produits chimiques vétérinaires. Des mesures spéciales sont nécessaires pour prévenir la contamination croisée avec les produits chimiques agricoles, en particulier lorsque des installations communes, telles que des salles de conditionnement, sont utilisées.

Le fonctionnement efficace d'une installation peut nécessiter la combinaison de tout ou partie des aspects suivants :

A5.2.1 Conception et aménagement appropriés des installations, l'accent étant mis sur le confinement sécuritaire des matériaux manipulés. Les procédés de fabrication utilisant des systèmes fermés ou des technologies de barrières améliorent la protection des opérateurs et des produits.

A5.2.2. Contrôles des processus de fabrication, y compris le respect des procédures opérationnelles standardisées (SOP) ;

A5.2.3. Systèmes de contrôle environnemental (ECS) ou de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) correctement conçus ;

A5.2.4. Systèmes d'extraction ;

A5.2.5. Équipement de protection individuelle (EPI) ;

A5.2.6 Procédures appropriées de déshabillage et de décontamination ;

Hygiène industrielle (surveillance des niveaux d'exposition du personnel) ;

A5.2.7 Surveillance médicale (contrôle des niveaux d'exposition du personnel) ; et

A5.2.8. Contrôles administratifs,

A5.2.9. Des procédures de nettoyage adéquates et validées doivent être appliquées pour prévenir la contamination croisée, et des mesures doivent être prises pour garantir le stockage sécurisé d'ectoparasiticide vétérinaire conformément au guide ;

A5.2.10 Un confinement peut être nécessaire dans certaines situations pour satisfaire aux exigences de la législation sur les produits dangereux et la protection de l'environnement.

A5.2.11. Le stockage extérieur de matériaux volumineux (par exemple, solvants en fûts de 200 litres) peut être acceptable, à condition qu'ils soient placés dans des conteneurs correctement scellés et que les conditions de stockage extérieur ne risquent pas d'altérer leur qualité.

5.3. Aménagement des installations

Les locaux doivent être conçus et construits de manière à empêcher la pénétration ou la sortie de contaminants. Lors de la conception des installations, une attention particulière doit être portée au niveau de confinement assuré par les équipements.

A5.3.1 La liaison entre l'intérieur et l'extérieur des locaux doit se faire par des sas (PAL et/ou MAL), des vestiaires, des boîtes de passage, des trappes de passage, des dispositifs de décontamination, etc.

Ces entrées et portes de sortie pour le matériel et le personnel doivent être dotées d'un mécanisme de verrouillage ou d'un autre système approprié pour empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

A5.3.2. Les vestiaires doivent être équipés d'un banc d'accès. Les installations côté sortie doivent comprendre des douches pour les opérateurs.

A5.3.3. Les locaux doivent être aménagés et conçus de manière à faciliter les cascades de pression et le confinement requis.

A5.3.4. Les locaux (et les équipements) doivent être conçus et installés de manière à faciliter le nettoyage et la décontamination.



A5.3.5 Le site de fabrication et les bâtiments doivent être décrits de manière suffisamment détaillée (au moyen de plans et d'explications écrites) pour garantir que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces sont correctement indiquées.

A5.3.6. La circulation du personnel et des produits doit être clairement indiquée sur les plans.

A5.3.7. Les activités menées à proximité du site doivent être indiquées.

A5.3.8 Les plans doivent décrire les systèmes de ventilation, en indiquant les entrées et les sorties, par rapport aux autres points d'entrée et de sortie d'air de l'installation.

A5.3.9 L'installation doit être une structure bien étanche, sans fuite d'air par les plafonds, les fissures ou les zones de service.

A5.3.10 Les zones de l'installation où le produit exposé présente un risque doivent être maintenues à une pression d'air négative par rapport à l'environnement.

5.4 Systèmes de décontamination du personnel

A5.4.1 Le risque d'exposition et d'empoisonnement aux ectoparasitocides dans les usines de fabrication doit être réduit en fournissant aux travailleurs des instructions et des directives claires pour la manipulation et l'élimination des ectoparasitocides, et en révisant et en mettant à jour régulièrement les procédures de sécurité pour garantir qu'elles sont efficaces et à jour.

A5.4.2 Aucune activité de production (y compris la pesée, le broyage ou le conditionnement) de substances non pharmaceutiques hautement toxiques, telles que les herbicides et les pesticides, ne doit être réalisée dans les bâtiments et/ou équipements utilisés pour la production des principes actifs. La manipulation et le stockage de ces substances non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés des autres produits non apparentés.

A5.4.3. Si nécessaire, un moyen d'empêcher les contaminants de quitter l'installation en se déposant sur les vêtements du personnel doit être prévu. Il peut s'agir d'une douche à air, d'une douche à brouillard, d'une douche à eau ou d'un dispositif approprié.

A5.4.4. Une douche d'air appropriée, comprenant un sas correctement installé, doit être installée afin de déloger les particules de poussière. Des grilles d'extraction d'air (par exemple, situées en bas) doivent aspirer l'air et le renvoyer vers le système de filtration. Certaines douches d'air peuvent également intégrer une section de flux d'air unidirectionnel vertical à la sortie, pour évacuer les contaminants.

Remarque : lorsque des douches à air sont utilisées, elles doivent être correctement conçues pour extraire efficacement la poussière.

A5.4.6 La filtration de l'air d'alimentation et de l'air de reprise ou d'évacuation doit être conforme aux mêmes normes de filtration que celles en vigueur dans l'usine de fabrication. En règle générale, le ventilateur doit être activé par l'ouverture de la porte lorsque l'opérateur entre dans la douche, et un dispositif de temporisation est prévu sur le verrouillage de la porte de sortie pour laisser suffisamment de temps au processus de décontamination.

A5.4.7. Des dispositifs de rinçage similaires aux douches à air ou à brouillard pour le personnel pourraient être utilisés aux sorties de matériel afin de faciliter l'élimination des contaminants.

A5.4.8 Des systèmes de décontamination par brouillard humide ou par brouillard destinés aux opérateurs peuvent être utilisés pour désactiver les contaminants présents sur les vêtements de l'opérateur ou pour faire adhérer les contaminants aux vêtements afin qu'ils ne soient pas facilement libérés.

A5.4.9 Le personnel doit se changer et porter des vêtements propres après avoir pris une douche.

5.5. Équipements de protection individuelle et systèmes d'air respirable

Le principe fondamental de conception d'une installation et de ses équipements de production est d'assurer le confinement des produits et la protection des opérateurs. Si la conception de l'installation et des équipements ne permet pas un confinement adéquat des produits, une protection des opérateurs doit être prévue. Sauf indication contraire dans la fiche de données de sécurité, les opérateurs doivent être protégés de l'exposition par une méthode appropriée, par exemple en portant :

A5.5.1. Combinaisons en fibres de polyéthylène haute densité filées éclair ou combinaisons de protection imperméables et lavables. Des cagoules intégrées peuvent être requises selon le type de respirateur utilisé.

A5.5.2 Chaussures, couvre-jambes ou bottes nettoyables en fibres de polyéthylène haute densité filées éclair ;

A5.5.3 Gants jetables à usage unique adaptés. Le port de gants doubles est recommandé lorsqu'un contact direct avec le produit est inévitable. Les gants doivent être fixés avec du ruban adhésif ou scellés aux manches de la combinaison de protection ; et

A5.5.4. Protection respiratoire des yeux et du visage avec systèmes d'air respirable associés.

A5.5.5. Lorsque des systèmes d'air respirable sont utilisés, ils doivent permettre aux opérateurs d'obtenir de l'air respirable sûr afin d'éviter toute inhalation d'air provenant de l'intérieur de l'installation. Le personnel doit être correctement formé et évalué sur l'utilisation de ces systèmes avant de pouvoir accéder à la zone. Les systèmes d'air respirable doivent comprendre un masque de protection, intégré à la combinaison de protection. Les systèmes d'air respirable peuvent être l'un des systèmes décrits ci-dessous :

A5.5.6. Un système d'alimentation en air centralisé, raccordé au masque facial de l'opérateur par des tuyaux flexibles et des raccords rapides, également appelé respirateur à adduction d'air (RA). Le raccordement d'air doit être muni d'un système d'air unidirectionnel afin d'empêcher l'air contaminé de pénétrer dans le masque facial lors du raccordement ou du débranchement. L'alimentation en air doit être traitée pour garantir une température et un taux d'humidité confortables pour l'opérateur. La source d'air peut être un ventilateur haute pression ou un compresseur d'air. Si un compresseur d'air est utilisé, il doit être sans huile ou équipé de filtres anti-huile appropriés.

A5.5.7. Un appareil respiratoire autonome (ARA) ou un appareil de protection respiratoire à ventilation assistée (APVA) solidement fixé à la ceinture de l'opérateur et relié à son masque facial. Ce système aspire l'air de la pièce où travaille l'opérateur et l'alimente en air par un ventilateur alimenté par batterie. L'AR offre une protection supérieure à celle de l'APVA ;

A5.5.8. Pour les zones à faible niveau de contamination, un demi-masque respiratoire à cartouche filtrante haute efficacité (HEPA) ou un masque à filtre en papier de type N95 peut être acceptable.

A5.5.9. Le choix du type de respirateur repose sur la relation entre la valeur limitée d'exposition professionnelle acceptée et le facteur de protection (FP) certifié du respirateur.

A5.5.10 L'air d'alimentation doit être filtré par un filtre final, un filtre HEPA classé H13 selon la norme européenne EN 1822. L'alimentation en air respirable du masque facial et/ou de la combinaison de protection doit créer une surpression à l'intérieur du masque et de la combinaison par rapport à l'environnement de l'installation.

Les systèmes centraux d'alimentation en air respirable doivent être équipés d'un système de secours à 100 % en cas de panne du système principal. Il peut s'agir d'un système de bouteille de gaz avec une alimentation d'au moins 5 minutes. Le passage de l'alimentation normale à l'alimentation de secours doit être automatique. Le système doit être équipé d'un système de surveillance et envoyer des signaux d'alarme à un poste de travail permanent dans les situations suivantes :

A5.5.11 Défaillance de l'alimentation en air principale ;

A5.5.12. Température hors spécifications (OOS) ;

A5.5.13 Humidité OOS ;

A5.5.14 Dioxyde de carbone (CO₂) OOS ;

A5.5.15 Monoxyde de carbone (CO) OOS; et

A5.5.16. Dioxyde de soufre (SO₂) OOS.

A5.5.17 L'air respirable doit être filtré au moyen de préfiltres, de filtres coalescents et de filtres finaux pour répondre aux spécifications minimales de qualité de l'air des normes ISO 8573-1 3-9-1 et EN 12021:1999.

A5.5.18. Lorsque l'air est distribué par un système central, la tuyauterie ne doit pas provoquer et ;

A5.5.19 Toute contamination susceptible d'être libérée dans le flux d'air. Une tuyauterie en acier inoxydable est préférable. Les filtres finaux doivent être placés au plus près des points de raccordement de l'opérateur. Le raccordement du tuyau de l'opérateur à l'alimentation en air doit être un raccordement spécifique au système d'air respirable (afin d'éviter tout raccordement accidentel à un autre système de gaz).

A5.6. Protection de l'environnement

En raison de la nature dangereuse des ectoparasitocides manipulés dans l'installation, ni le produit ni ses résidus ne doivent s'échapper dans l'atmosphère ni être déversés directement dans les systèmes de drainage normaux avant le prétraitement.

A5.6.1 La destruction thermique est généralement utilisée lorsque des produits chimiques toxiques et cancérogènes sont émis par le processus.

A5.6.2 Conversion des polluants organiques en produits inoffensifs avant leur rejet dans l'environnement

A5.6.3. Une approche combinée peut être appliquée, tandis que le nettoyage des gaz de canalisation permet de combiner de manière appropriée récupération et réduction.

A5.6.4. L'atmosphère extérieure et le public à proximité de l'installation doivent être protégés des risques potentiels liés aux émissions de substances dangereuses.

A5.6.5. Si un effluent liquide présente un risque pour la sécurité ou la contamination, il doit être traité avant d'être rejeté dans un égout municipal.

A5.7. Boîtiers de filtre à changement sécurisé

Les boîtiers de filtre à changement sécurisé ou à sac-in-sac-out doivent être conçus de manière à assurer la protection de l'opérateur et à empêcher la poussière des filtres de pénétrer dans l'atmosphère lors du changement des filtres.

A5.7.1 Les filtres finaux de l'unité de remplacement sécurisé doivent être des filtres HEPA de classification H13 minimum, conformément à la norme EN 1822. Pour le retour des poussières, une préfiltration de l'air peut également être nécessaire afin de prolonger la durée de vie des filtres HEPA. Ces filtres de préfiltration doivent également être amovibles grâce à la méthode « bag-in-bag-out ».

A5.7.2 Pour les systèmes d'échappement où le contaminant rejeté est considéré comme particulièrement dangereux, deux rangées de filtres HEPA avec des techniques de séparation adéquates et correctes doivent être installées pour fournir une protection supplémentaire en cas de défaillance du premier filtre.

A5.7.3 Tous les bancs de filtres doivent être équipés de manomètres différentiels de pression indiquant la charge en poussières et la durée de vie restante des filtres. Les raccords à ces manomètres doivent être en cuivre ou en acier inoxydable, et non en plastique, car ils pourraient se détériorer et présenter un risque de contamination. Les raccords des tubes sur le boîtier du filtre doivent être équipés de robinets d'arrêt pour permettre le retrait ou l'étalonnage des manomètres en toute sécurité.

A5.7.4. La surveillance des filtres doit être effectuée à intervalles réguliers afin d'éviter une surcharge excessive susceptible de forcer les particules de poussière à traverser le milieu filtrant ou de provoquer leur éclatement, entraînant une contamination ambiante.

A5.7.5. Des systèmes informatisés de surveillance des données peuvent être installés pour surveiller l'état des filtres.

A5.7.6. Les manomètres des filtres doivent indiquer la résistance du filtre propre et celle du filtre de remplacement.

A5.7.7 Les essais d'étanchéité des filtres installés doivent être réalisés conformément à la norme ISO 14644-3. Des orifices d'injection (en amont) et des orifices d'accès (en aval) doivent donc être prévus à cet effet.

A5.7.8. Le ventilateur d'extraction d'air d'un système de remplacement de filtre sécurisé doit être situé après les filtres afin que le boîtier du filtre soit maintenu en dépression. Cela complique les tests d'intégrité des filtres ; c'est pourquoi un système de registre de dérivation doit être installé

afin que l'air puisse circuler à travers les filtres HEPA lorsque les orifices de balayage sont ouverts. Une autre solution consiste à utiliser un système de ventilation d'appoint indépendant.

Des clapets d'arrêt appropriés peuvent être utilisés. Le dispositif de dérivation permet la décontamination des filtres par circulation d'un agent désinfectant.

A5.7.9. Tous les systèmes d'évacuation des gaz de l'installation, y compris les systèmes d'extraction des poussières, les systèmes d'aspiration, les sècheurs à lit fluidisé et les turbines (de revêtement, doivent passer par des filtres à remplacement sécurisé équipés de dispositifs de séparation appropriés avant d'être évacués à l'atmosphère.

A5.7.10 Tous les points d'évacuation à l'extérieur du bâtiment doivent être situés aussi loin que possible des entrées d'air, et les sorties doivent être situées en hauteur afin de minimiser le risque de réentraînement de l'air évacué. Les directions dominantes et saisonnières du vent doivent être prises en compte lors du positionnement des points d'évacuation et d'alimentation.

A5.7.11. En cas de manipulation d'air excessivement chargé en poussières, il convient d'envisager l'utilisation d'un dépoussiéreur ou d'un dépoussiéreur à manches, situé dans une pièce fermée maintenue en dépression. Un contrôle d'accès, du personnel de maintenance, des équipements de protection individuelle (EPI) et des systèmes d'air respirable doivent alors être mis en place pour protéger les opérateurs lors du dépoussiérage des bacs du dépoussiéreur.

A5.7.12 Les aspirateurs et dépoussiériers portables doivent être équipés de filtres HEPA H13. Ces appareils doivent être vidés et nettoyés dans une pièce en dépression par rapport à l'environnement. Le personnel doit être équipé d'EPI adaptés.

Des registres relatifs à l'élimination en toute sécurité de tous les filtres et poussières contaminés doivent être conservés.

A5.8 Traitement des effluents

Les effluents liquides, gazeux et solides doivent être traités de manière à ne présenter aucun risque de contamination du produit, du personnel ou de l'environnement. Des techniques de séparation doivent être appliquées en fonction du type d'effluent rejeté dans l'usine de fabrication avant de pouvoir être rejetés en toute sécurité.

‡ Séparation gaz-solide

‡ Séparation liquide-liquide

‡ Séparation gaz-liquide

‡ Conversion vers un produit final inoffensif

‡ Destruction thermique

A5.8.1 Tous les effluents doivent être éliminés de manière sûre, et les moyens d'élimination doivent être documentés. Lorsque des entreprises externes sont chargées de l'élimination des effluents, elles doivent être certifiées pour la manipulation et le traitement des produits dangereux.

A5.8.2 Les ectoparasitocides peuvent présenter divers risques pour la santé et l'environnement. Parmi les dangers associés à ces produits chimiques figurent la toxicité, l'inflammabilité, la

corrosivité, l'irritation et l'explosivité. Il est essentiel de comprendre les dangers associés à chaque produit chimique et de prendre les mesures de sécurité appropriées pour se protéger, protéger les autres, le bétail et l'environnement.

ANNEXE 6 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Principes :

Les produits à base de plantes, en raison de leur nature souvent complexe et variable, le contrôle des matières premières, du stockage et du traitement revêt une importance particulière dans la fabrication de médicaments à base de plantes.

La présente annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales ou préparations à base de plantes.

Introduction

La matière première utilisée pour la fabrication d'un médicament à base de plantes peut être une plante médicinale, une substance végétale ou une préparation à base de plantes. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant de la préparation ou du médicament à base de plantes. Garantir une qualité constante de la substance végétale peut nécessiter des informations plus détaillées sur sa production agricole. Le choix des semences, les conditions de culture et de récolte constituent des aspects importants de la qualité de la substance végétale et peuvent influencer la consistance du produit fini.

Le contrôle des matières premières, du stockage et de la transformation revêt une importance particulière dans la fabrication de médicaments à base de plantes, en raison de leur nature souvent complexe et variable, ainsi que du nombre et du faible dosage des principes actifs définis.

Zones de stockage

A6.1 Certaines plantes, extraits, teintures et autres préparations peuvent nécessiter des conditions particulières d'humidité, de température ou de protection contre la lumière. Ces conditions doivent être respectées et surveillées.

Documentation

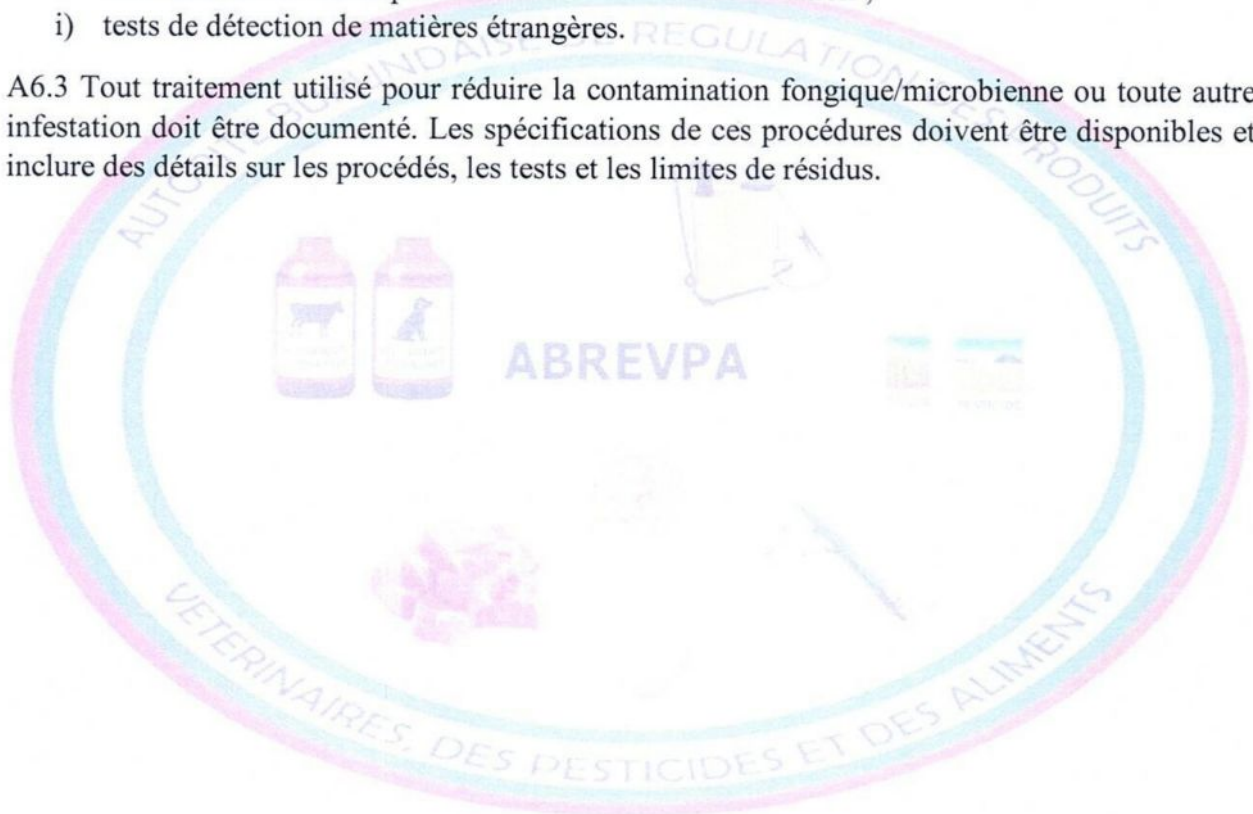
Spécifications pour les matières premières

A6.2 Outre les exigences décrites en détail dans les chapitres 7 de la présente ligne directrice BPF (voir Chapitre 7.16 et 7.17), les spécifications relatives aux plantes médicinales brutes devraient inclure, dans la mesure du possible :

- a) le nom botanique complet (y compris, le cas échéant, le nom de l'auteur de la classification, par exemple Linné) ;
- b) la source préférée de la plante (pays ou région d'origine et, le cas échéant, méthode de culture, période de récolte, procédure de collecte, pesticides pouvant/ne pouvant pas être utilisés, etc.) ;

- c) description de la plante, y compris les détails macroscopiques et microscopiques, lorsqu'une plante entière est obtenue ; un spécimen de référence authentique doit être disponible à des fins d'identification ;
- d) la partie de la plante requise (c'est-à-dire s'il s'agit de la plante entière ou seulement d'une partie spécifique comme les racines, les feuilles, les sommités entières, etc.) ;
- e) la méthode utilisée pour le séchage ;
- f) une description physique du matériel ;
- g) des tests d'identification appropriés, y compris, le cas échéant, des tests pour les substances actives connues, ou les marqueurs, et les limites acceptées ;
- h) niveaux acceptables de contamination chimique ou biologique possible (pesticide, fongicide, herbicide, fongique et/ou microbienne, y compris les aflatoxines, les infestations de parasites, les métaux toxiques et autres contaminants et adultérants possibles), ainsi que les méthodes utilisées pour déterminer cette contamination ;
- i) tests de détection de matières étrangères.

A6.3 Tout traitement utilisé pour réduire la contamination fongique/microbienne ou toute autre infestation doit être documenté. Les spécifications de ces procédures doivent être disponibles et inclure des détails sur les procédés, les tests et les limites de résidus.



FORMULAIRE DE DEMANDE D'INSPECTION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

POUR LES INSTALLATIONS DE FABRICATION DES PRODUITS VÉTÉRINAIRES

1. INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR/TITULAIRE DE LA LICENCE

Nom _____

Adresse physique _____

Pays _____ Téléphone _____

Portable _____ E-mail _____

2. INFORMATIONS SUR LE SITE À INSPECTER

Nom de la personne à contacter _____

Adresse physique (si différente de 1. ci-dessus) _____

Pays _____ Tél _____ Mobile _____ E-mail : _____

Remarque : Demande distincte à remplir pour chaque site individuel

3. PERSONNE À CONTACTER SUR PLACE

Nom de la personne à contacter _____

Tél: _____ Fax: _____ E-mail: _____

1. REPRÉSENTANT/AGENT AUTORISÉ AU BURUNDI

Nom du représentant technique local _____

Tél. : _____ Mobile : _____ Courriel : _____

2. TYPE DE MEDICAMENTS VETERINAIRES

Classe des médicaments vétérinaires fabriqués (cocher la case appropriée) :

-Produits pharmaceutiques vétérinaires ☐

-Produits immunologiques ☐

-Médicaments alternatifs ☐

-Nutriments ☐

-Equipements et Matériaux ☐

-Ectoparasitiques ☐

Cocher devant la phrase appropriée dans le tableau

Première inspection	Réinspection après panne
Réinspection de routine	Date d'inspection précédente
Autre (veuillez préciser)	

6. LIGNES A INSPECTER

FORME POSOLOGIQUE	Cochez la case appropriée	*ACTIVITÉS
Comprimés		
Capsules		
Injections		
Liquides oraux		
Crèmes/Onguents/Lotions		
Autres (préciser)		

* Activités * désigne l'une des activités suivantes :

- Formulation (distribution, mélange, homogénéisation)
- Traitement (compression, émulsification, etc.)
- Contrôle qualité de l'emballage, entreposage (matière première, produit fini)

ENREGISTREMENT DES PRODUITS

Avez-vous déjà enregistré un produit au Burundi ; ou avez-vous déjà un dossier d'enregistrement ?

Si Oui, indiquez les médicaments vétérinaires applicables (joignez une feuille séparée si nécessaire).....

Je certifie par la présente que toutes les informations ci-dessus sont correcte et demande une inspection de bonnes pratiques de fabrication du ou des sites susmentionnés.

Signature du demandeur :..... Date :.....

Nom en caractère d'imprimerie :.....

9