



Direction de la Pharmacie et du Médicament



Programme d'appui au secteur de la santé - 8ème FED

Jun 2006

Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des Médicaments



8 ACP MLI 018

Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des Médicaments



ABREVIATIONS

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
DPM	Direction de la Pharmacie et du Médicament
IS	Inspection de la Santé
LNS	Laboratoire National de la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
UMPP	Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

REMERCIEMENTS

Ce guide a été élaboré suite à un atelier réalisé en novembre 2004 à la DPM.

Nous tenons à remercier l'ensemble des participants à cet atelier BPF, cadres de l'Inspection de la Santé, de la Direction de la Pharmacie et du médicament et du Laboratoire National de la Santé, et en particulier M. Minkaïla Djibrilla MAIGA, Directeur Général de la DPM auprès duquel, nous avons trouvé un appui efficace pour la réalisation de ce Guide.

Nous tenons également à remercier, M.J.C. GALLIE Consultant de SOFRECO et le Conseiller technique auprès de la DPM, M. C. CHORLIET qui ont participé à l'élaboration et à la rédaction de ce document.

Ce guide est financé par le projet d'appui au secteur de la Santé (8 ACP/MLI/018), fonds 8^e FED.

Listes des participants à l'atelier :

- DPM : Dr BERTHE D. DIABATE, Dr S.O.DIEMBELE, Dr D. MAÏGA;
- LNS : M. M.S. KONE, M.S. BERTHE, M.D.T. KONATE;
- IS : Dr S. DIAKITE, Dr A.TANGARA, Dr Ag. TACHRIST;
- UMPP: Dr Y. KANE ;
- Pharmacosma : DR B.RICHARD.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	1
REMERCIEMENTS.....	2
1. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION – CHAPITRES.....	4
2. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION - REFERENTIELS.....	8
3. LIGNES DIRECTRICES POUR L’INSPECTION.....	9
4. GRILLE D’AUDIT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.....	22

1. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION – CHAPITRES

1) SYSTEME D'ASSURANCE de la QUALITE

- Enregistrement de la société, autorisation d'exercer, certificat BPF, AMM
- Organisation QA/QC/Production : organigramme, manuel Qualité ou dossier d'établissement
- Documents techniques : Plans des bâtiments, des équipements et des utilités
- Procédures générales. Liste des procédures :
 - Procédure de libération des lots
 - Procédure de gestion des changements (procédés et installations)
 - Traitement des anomalies
 - Revue annuelle des produits
 - Gestion des retours, réclamations et rappels de produits
 - Destruction des déchets, des produits défectueux ou périmés
- Qualification des fournisseurs
- Contrats de sous-traitance : production, contrôle
- Auto-inspection
- Actions correctives mises en place faisant suite aux audits

2) QUALIFICATION / VALIDATION

- Systèmes de traitement informatisés
- Machines, équipements, installation
- Procédés de fabrication
- Méthodes de contrôle
- Nettoyage, décontamination
- Calibration / recalibration
- Requalification et revalidation

3) PERSONNEL

- Qualification générale
- Formation au poste de travail et formation continue
- Fiches de fonction des postes « clés »
- Hygiène du personnel
- Habillement

PROCEDURES

4) DOCUMENTATION

- Conformité des produits avec les AMM
- Préparation, mise en œuvre et gestion des documents

- Données brutes
- Dossiers de lot de fabrication, de conditionnement et de contrôle de la qualité
- Cahiers d'enregistrement, cahiers de laboratoires
- Spécifications et temps limites
- Double contrôle / signature pour les résultats ou document de qualité du process

5) MAGASINS

- Matières premières, AC et produits finis
 - Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté
 - Organisation, responsabilités
 - Flux des matières et produits
 - Echantillonnage étiquetage des produits réceptionnés, contrôle
 - Distribution des produits, pesées, contrôle
 - Distribution des produits, expédition et contrôle
 - Contrôle de température, humidité : monitoring
 - Tenue des stocks, exactitude

Bonnes Pratiques de Distribution. PROCEDURES

6) FABRICATION

- Non stérile
- Produits hautement actifs

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté
- Organisation, responsabilités
- Installations, machines (état, identification) et équipement (systèmes de mesure et d'enregistrement)
- Flux des matières et produits
- Nettoyage, contamination (zones et machines)
- Prévention des risques de mélange, de croisée contamination
- Opérations pharmaceutiques de base : pesée, lavage, compression, remplissage
- SAS personnel et matières. Conditions d'admission
- Ventilation / Système de traitement air
- Echantillonnage (délégation, responsabilités)
- Stockage intermédiaire (P.S.O)

7) CONDITIONNEMENT et ARTICLES de CONDITIONNEMENT

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté
- Organisation, responsabilités
- Flux des matières (excès, retour, destination)
- Installation des machines (état, identification) et équipement (systèmes de mesure et d'enregistrement)
- Nettoyage, décontamination, vide de ligne
- Impression, compostage des A.C.
- Réconciliation et contrôle des A.C. précompostées
- Echantillonnage (délégation, responsabilités)
- Stockage intermédiaire

PROCEDURES

8) CONTRÔLE de QUALITE

- - Physicochimique
 - Etats, adaptation des locaux, rangement, propreté
 - Organisation, responsabilités
 - Calibration des équipements
 - Tests de conformité des systèmes
 - Echantillons de référence.
 - Réactifs, substances de référence et de travail
 - Contrôle, documentation et libération des lots de MP, AC et produits finis
 - Procédure d'échantillonnage et traitement des échantillons
 - Données brutes
 - Traitement des résultats hors spécifications
 - Etudes de stabilité

PROCEDURES

- Microbiologie
 - Equipement, calibration et qualification (autoclave, flux lumineaire...)
 - SAS personnel et matériel. Procédures d'admission et d'habillage
 - Système de ventilation
 - Monitoring microbiologique du personnel et des locaux, hygiène
 - Tests microbiologiques (tests de stérilité, identification des contaminants)
 - et biologiques (endotoxines bactériennes)
 - Procédure d'échantillonnage et traitement des échantillons

PROCEDURES

9) UTILITES

- Réseaux d'eau, eau purifiée et eau ppi

- Vapeur propre, air comprimé et gaz
- Réseaux d'air, de ventilation, de climatisation

PROCEDURES

10) DIVERS

- Départements auxiliaires
- Plan de maintenance préventive
- Disposition d'élimination des déchets, eaux usées
- Lutte contre les nuisibles
- Sécurité (locaux et personnel)
- Environnement

PROCEDURES

2. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION - REFERENTIELS

• Textes Nationaux

- Loi N° 85-41/AN-RM portant autorisation de l'exercice privé des professions sanitaires
- Arrêté N° 91-4318/MSP-AS-PF/CAB fixant les modalités d'exercice de la pharmacie et d'exploitation des officines, des établissements d'importation ou de vente en gros de produits pharmaceutiques, des laboratoires d'analyses bio-médicales et des dépôts de produits pharmaceutiques
- Arrêté N° 91-4320/MSP-AS-PF/CAB fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques
- Décret N° 91-106/P-RM portant organisation de l'exercice privé des professions sanitaires
- Décret N° 92-050/P-RM modifiant le décret N° 91-106/P-RM portant organisation de l'exercice privé des professions sanitaires
- Liste nationale des médicaments essentiels par niveaux- Mali 2004

• Textes Internationaux

. Série OMS de rapports techniques

- N° 823 32^{ème} Rapport 1992 N° 854 33^{ème} Rapport 1993
- N° 863 34^{ème} Rapport 1996 N° 885 35^{ème} Rapport 1999
- N° 902 36^{ème} Rapport 2002 N° 908 37^{ème} Rapport 2003
- N° 917 38^{ème} Rapport 2003

- Assurance de la Qualité des produits pharmaceutiques : Vol.1, 1998. Recueil de directives et autres documents et Volume 2, 1999 (en anglais). Bonnes pratiques de fabrication et d'inspection.
- WHO basic training modules in GMP inspection – CDROM 2001
- BPF Européennes. Agence du Médicament 5^{ème} Edition. Juin 1995 et 98/5 bis et annexes 15 à 17.
- Pharmacopées en vigueur

.OMS Pharmacopée Internationale 3^{ème} Edition, Volume 1 à 5

.Europe Pharmacopée Européenne 4^{ème} Edition 2000 et supplément 4.1 à 4.8
5^{ème} Edition, volumes 1 et 2 en cours de publication, Janvier 2005.

Ce guide de compose d'une partie théorique sur les lignes directrices pour l'inspection des Fabricants en référence aux rapports techniques N°823, 1992, de l'OMS et d'une grille d'audit, texte dynamique qui peut évoluer en fonction des textes législatifs et réglementaires nouveaux et de l'actualisation des directives pharmaceutiques en vigueur. L'évolution de cette grille permettra avec l'expérience acquise sur le terrain par les inspecteurs, d'être toujours en accord avec la réalité de l'industrie pharmaceutique du Mali.

3. LIGNES DIRECTRICES POUR L'INSPECTION

Annexe 2

Lignes directrices pour l'inspection des fabricants de produits pharmaceutiques

Ces lignes directrices sont destinées à favoriser l'harmonisation des pratiques d'inspection des fabricants de produits pharmaceutiques au sein des États Membres de l'OMS. Elles visent à aider les inspecteurs – notamment ceux qui font partie d'un petit organisme national de réglementation (1) – à évaluer le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) par les fabricants (2). Elles seront également utiles aux fabricants eux-mêmes lors des auto-inspections et des audits de qualité.

Elles portent sur l'inspection des moyens de production et de contrôle non seulement des produits pharmaceutiques à usage médical et à usage vétérinaire sous leur forme galénique mais aussi des substances pharmaceutiques en vrac qui entrent dans leur fabrication. Dans un contexte national, ces directives peuvent avoir une portée plus large, car des règlements similaires sont souvent appliqués au contrôle des produits pharmaceutiques et biologiques, des dispositifs médicaux, des produits de diagnostic, des aliments et des additifs alimentaires. Les mêmes principes fondamentaux s'appliquent en effet dans tous les cas.

L'inspection des installations et la délivrance des autorisations de fabrication après vérification de la conformité aux BPF constituent un élément essentiel de la réglementation pharmaceutique. Ces activités jouent aussi un rôle capital dans le fonctionnement du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (3), aux termes duquel l'autorité compétente du pays exportateur atteste qu'un produit donné a été fabriqué dans des locaux et selon des méthodes conformes aux BPF.

Ces lignes directrices ont également des applications dans d'autres contextes, par exemple:

- auto-inspection ou audit interne d'une usine ou d'un atelier par des représentants de l'entreprise;
- inspection par une personne ou un groupe de personnes indépendantes chargées d'évaluer le système de qualité d'une entreprise et sa conformité aux normes de l'Organisation internationale de Standardisation (ISO 9000-9004 (4)) ou de la British Standard Institution (BS 5750 (5)) ou à d'autres normes nationales équivalentes;
- audit d'un fabricant ou d'un fournisseur par les représentants officiels de ses clients.

Les inspecteurs du gouvernement sont chargés de faire appliquer les politiques établies par l'autorité nationale de réglementation des médicaments. Leur mission est de veiller à ce que les fabricants respectent toutes les dispositions prévues dans les autorisations de mise sur le marché, et notamment les BPF. Ils ont pour objectif d'une part, de vérifier et de faire appliquer les normes générales de production, et d'autre part,

Inspection normale

Il s'agit d'une vérification complète de toutes les règles de BPF applicables et des dispositions prévues dans l'autorisation de fabrication. Une telle inspection peut être indiquée lorsque le fabricant:

- commence ses activités;
- demande le renouvellement d'une autorisation de fabrication;
- lance une nouvelle ligne de produits ou de nouveaux produits ou a apporté des modifications importantes aux méthodes ou aux procédés de fabrication, a introduit des changements dans le personnel occupant des postes clés, les locaux, le matériel, etc.;
- n'a pas toujours respecté les BPF dans le passé;
- n'a pas été inspecté au cours des trois à cinq dernières années.

Inspection sommaire

Un fabricant remplit les conditions requises pour une inspection sommaire lorsque les inspections normales précédentes ont montré de façon constante qu'il se conformait aux BPF. Une inspection sommaire s'attache à vérifier quelques aspects des BPF choisis comme indicateurs des performances d'ensemble du fabricant et à rechercher les changements significatifs qui auraient pu être introduits depuis la dernière inspection. Les informations obtenues donnent une indication de l'attitude globale de l'entreprise à l'égard des BPF. Des résultats insatisfaisants observés lors d'une inspection sommaire devraient motiver une inspection plus complète.

Inspection de contrôle (réinspection ou réévaluation)

Des visites de contrôle sont effectuées pour vérifier les résultats des mesures correctives. Normalement, elles ont lieu de six semaines à six mois après l'inspection initiale, selon la nature des anomalies observées et des travaux à entreprendre. Elles ne portent que sur les dispositions des BPF qui n'étaient pas observées ou qui n'étaient pas correctement appliquées.

Inspection spéciale

Des visites spéciales peuvent être nécessaires pour effectuer des vérifications ponctuelles à la suite de réclamations ou du rappel d'un produit soupçonné de présenter un défaut de qualité. Des rapports faisant état de réactions indésirables à un médicament peuvent aussi révéler l'existence d'un problème. Ces inspections peuvent porter sur un produit, un groupe de produits apparentés ou certaines opérations comme le mélange, la stérilisation ou l'étiquetage.

Une visite spéciale peut aussi avoir pour objectif d'établir les conditions de fabrication d'un produit particulier avant d'autoriser sa mise sur le marché ou d'émettre un certificat d'exportation.

Enfin, une telle visite peut servir à recueillir des informations précises sur

une opération donnée et à conseiller le fabricant en matière de réglementation.

Evaluation des systèmes de qualité

L'évaluation des systèmes de qualité est un concept relativement nouveau. Le but recherché est de décrire un système d'assurance de la qualité dont le fonctionnement s'est révélé satisfaisant. Cela suppose normalement que le système de qualité et les normes à observer soient décrits dans un manuel dans lequel est exposée la politique du fabricant en matière d'assurance de la qualité. La structure administrative indispensable pour mettre en œuvre cette politique doit également être définie, de même que les procédures que doivent appliquer les responsables des différents services pour faire en sorte que des normes de qualité appropriées soient établies pour les produits, que les procédés de fabrication soient correctement définis, que des dossiers complets soient conservés, que les contrôles de qualité soient effectués et que toutes les autres dispositions relatives à l'assurance de la qualité soient appliquées.

Fréquence et durée des inspections

La fréquence et la durée des visites dépendent du type d'inspection à effectuer ainsi que de la charge de travail des inspecteurs et de leur nombre. Les nouveaux fabricants doivent être inspectés avant de recevoir une autorisation de fabrication; l'inspection des nouvelles installations doit avoir lieu avant le début de la production.

Dans tous les cas, un calendrier doit être établi et les inspections devraient avoir lieu autant que possible une fois par an.

Pour les grandes entreprises qui commercialisent une large gamme de produits, l'inspection des installations peut prendre la forme de plusieurs visites s'étalant sur une période plus longue, par exemple cinq ans, coïncidant avec la période de validité de l'autorisation de fabrication ou des certificats de BPF.

La durée d'une inspection dépend de la taille de l'entreprise et de l'objet de la visite. Elle peut aller de quelques jours à deux semaines ou plus. La durée de l'inspection dépend aussi du nombre d'inspecteurs qui en sont chargés. Dans beaucoup de pays, les visites sont faites par un ou plusieurs inspecteurs, parfois accompagnés d'un spécialiste lorsque l'inspection doit porter sur la production de produits biologiques, ou comporte la visite de zones de production stériles ou d'autres installations spéciales.

Préparation de l'inspection

L'inspection d'une firme pharmaceutique commence dans le bureau de l'inspecteur. Celui-ci doit examiner la documentation relative à l'entreprise, qui lui est fournie par l'autorité chargée de la réglementation: autorisation de fabrication, dossier d'autorisation de mise sur le marché

des principaux produits, comptes rendus de réactions indésirables, réclamations, dossiers de rappel, résultats des analyses effectuées par l'autorité de réglementation, rapports des inspections précédentes, etc.

La documentation fournie par l'entreprise, notamment le rapport annuel aux actionnaires, le dossier des réclamations, les comptes rendus d'auto-inspection et d'audit interne, constituent aussi une source précieuse d'informations. Il arrive cependant que la législation nationale autorise le fabricant à ne pas communiquer à l'inspecteur les derniers documents mentionnés. Dans certains pays, une solution de compromis a été trouvée: l'entreprise présente les rapports d'audit interne à l'inspecteur à titre d'information générale lorsque celui-ci a fini de rédiger son propre rapport. Quoi qu'il en soit, il doit toujours être possible de vérifier la fréquence des auto-inspections et de savoir sur quelle partie de l'usine elles ont porté.

Conduite de l'inspection

Les visites normales entreprises pour évaluer de nouvelles installations ou de nouvelles lignes de production et pour décider du renouvellement d'une autorisation de fabrication font partie des inspections annoncées à l'avance.

Les inspections sommaires, les visites de contrôle et les visites spéciales doivent se faire inopinément.

Certains pays ont adopté pour principe de ne pas annoncer à l'avance les inspections normales.

La visite commence généralement par une réunion à laquelle participent le ou les inspecteurs, les représentants de l'entreprise ou de la direction de l'usine et les responsables des produits ou des secteurs à inspecter. Les pouvoirs et les accréditations sont examinés et l'inspecteur explique la raison de l'inspection.

L'entreprise a intérêt à désigner au moins un «accompagnateur» directement impliqué dans la préparation des produits qui font l'objet de l'inspection. Les accompagnateurs doivent avoir une bonne connaissance des systèmes de qualité de l'entreprise et participer au programme d'auto-inspection.

A la suite de cette réunion, l'inspecteur peut décider d'examiner les documents de l'entreprise et/ou de procéder à une visite rapide de l'usine avant d'établir le plan définitif de l'inspection. Il est recommandé que l'inspecteur établisse et suive ce plan indépendamment, plutôt que d'accepter d'être guidé par la direction de l'entreprise. La conduite de l'inspection doit suivre certaines règles de base qui sont les suivantes:

- Le plan original doit être respecté dans toute la mesure du possible; certains points qui concernent plus particulièrement un secteur déterminé de l'usine, comme les contrôles en cours de fabrication et les documents de travail, doivent être vérifiés sur place. Il faut également

veiller à ne pas oublier certaines activités comme la production d'eau, la conservation des échantillons et la validation des procédés.

- Il est souhaitable de suivre l'ordre logique des opérations, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis. La fréquence des rappels et des retours de produits doit être soigneusement notée.
- Les documents, notamment les formules originales, les spécifications analytiques, les modes opératoires normalisés et les dossiers de lots (y compris les protocoles d'analyse et les documents de contrôle des articles de conditionnement imprimés et des opérations d'étiquetage) doivent être vérifiés attentivement.

Sans négliger de vérifier la documentation, il est essentiel que l'inspection s'appuie largement sur l'observation et porte sur l'ensemble de la journée de travail. Il est recommandé que l'inspecteur entreprenne la visite de l'usine dès que possible après son arrivée.

Les inspecteurs peuvent utiliser avec profit une courte liste de vérification pour s'assurer qu'aucun domaine d'activité n'a été oublié. Une liste très détaillée établie à partir du guide des BPF est utilisée spécialement pour la formation des inspecteurs. Toutefois, l'expérience a montré qu'en suivant aveuglément une liste trop détaillée, on risque de négliger certains aspects du système d'assurance de la qualité qui sont particuliers à l'entreprise ou à l'usine concernée et qui risquent de poser des problèmes. Pour un inspecteur expérimenté, la connaissance des points faibles du fabricant et l'intuition peuvent être plus utiles qu'une liste des points à vérifier. On trouvera différentes listes de vérification dans les publications et les documents énumérés à l'appendice 1.

Programme de contrôle de la stabilité. L'inspecteur doit s'assurer qu'il existe un programme écrit permanent spécifiant que des échantillons de tous les produits doivent être prélevés sur la ligne de production en vue de contrôler leur stabilité. Les échantillons doivent être conservés dans des conditions appropriées de température et d'exposition à la lumière et les méthodes analytiques utilisées doivent être capables de distinguer les produits de dégradation. La durée de validité annoncée doit être en accord avec les résultats des analyses. Le système doit permettre de réévaluer la stabilité d'un produit si des changements sont apportés au procédé de fabrication ou à la formule.

Les changements importants survenus dans les installations, le matériel, les produits et le personnel d'encadrement depuis la dernière inspection doivent être notés car ils peuvent constituer des points faibles ou des motifs de non conformité aux BPF. Par exemple, l'acquisition d'un nouveau matériel peut obliger à modifier les procédures; de nouvelles lignes de production peuvent nécessiter de nouvelles formules originales et le départ de certains membres du personnel d'encadrement, comme le responsable du contrôle de la qualité, peut entraîner des changements dans le comportement du personnel ou dans l'application des procédures.

Dans certains cas, un inspecteur peut demander à avoir accès à d'autres locaux, documents ou renseignements sur l'entreprise. L'idéal est que le domaine de compétence de l'inspecteur soit défini par la législation, mais en l'absence de dispositions juridiques ou réglementaires précises, il est suggéré de prendre pour guide le code des BPF, l'inspecteur devant avoir le droit de vérifier la conformité à toutes les dispositions figurant dans ce code.

L'inspecteur n'a pas à se préoccuper de questions qui ne relèvent pas des BPF - par exemple les finances et le personnel - dans la mesure où elles n'ont pas d'incidence sur les responsabilités de la firme ou sur les qualifications et la formation du personnel.

Des photographies ou des films vidéos pris lors de la visite peuvent constituer d'excellentes illustrations du rapport. La législation nationale devrait préciser que l'inspecteur a le droit de prendre des photographies ou de faire des enregistrements vidéos lors de l'inspection pour montrer l'état des locaux de production ou des laboratoires.

Dans bien des cas, l'entreprise peut fournir une photographie aérienne des installations de fabrication et éventuellement des terrains environnants, ainsi que d'autres documents pouvant figurer dans le rapport.

Collecte des échantillons. Il est courant, lors d'une visite, que l'inspecteur prélève des échantillons pour les faire analyser par le laboratoire officiel de contrôle de la qualité. Les échantillons sont généralement prélevés sur les produits libérés (par exemple dans l'entrepôt des produits finis) mais les matières premières et les produits en cours de fabrication peuvent également être échantillonnés. Afin de préserver l'intégrité des échantillons, tout protocole d'échantillonnage officiel visant à vérifier l'application de la réglementation doit préciser les procédures de collecte des échantillons, d'analyse et de documentation. Les informations suivantes doivent être notées:

- nom du ou des produits échantillonnés, numéro de lot, date, origine, nombre d'échantillons et remarques sur le type d'emballage et les conditions de stockage;
- circonstances de l'échantillonnage, par exemple défaut de qualité suspecté, surveillance de routine, vérification de la conformité aux BPF;
- instructions pour la pose des sceaux sur les récipients contenant les échantillons;
- déclaration écrite de l'inspecteur certifiant avoir reçu les échantillons (et éventuellement les certificats d'analyse du fabricant et tous autres documents connexes).

Le fabricant, représenté par l'«accompagnateur» de l'inspecteur, devrait prélever des échantillons sur les mêmes lots pour pouvoir répéter les essais dans son propre laboratoire si un problème est découvert ultérieurement.

Il est recommandé que l'inspecteur ait un entretien avec la direction de la firme avant de quitter les lieux à l'issue de l'inspection. Si possible, il devrait

dresser la liste des points qui lui ont paru non satisfaisants et exposer les irrégularités qu'il a pu constater et les autres observations auxquelles la direction pourrait souhaiter répondre.

Rapport

Il est recommandé que le rapport de l'inspecteur soit divisé en quatre parties: informations générales sur l'entreprise ou les installations de fabrication, description de l'inspection, observations et conclusions. Des observations complémentaires peuvent figurer en annexe (liste des produits fabriqués, organigrammes, rapport annuel de la société, photographies, etc.). Les troisième et quatrième parties peuvent être regroupées en une seule. On trouvera une illustration de la forme et du contenu d'un rapport d'inspection à l'appendice 2, qui est extrait d'un document rédigé par la Pharmaceutical Inspection Convention.

Pour faire gagner du temps à l'inspecteur, la première partie du rapport, qui contient des données de base sur l'entreprise, peut être fournie à l'avance par celle-ci à condition que cela soit clairement indiqué dans le rapport et que les renseignements donnés soient vérifiés par l'inspecteur lors de la visite. Un exemple des données qui pourraient figurer dans cette partie du rapport est donné à l'appendice 2, section C «Dossier principal d'établissement».

La seconde partie doit décrire étape par étape le déroulement complet de l'inspection en indiquant, documents à l'appui, les parties de l'usine, les entrepôts, les laboratoires, les dossiers, les documents, etc. qui ont été inspectés.

La troisième partie est consacrée aux observations. L'inspecteur doit noter les modifications, améliorations et détériorations constatées depuis l'inspection précédente.

Les observations positives devraient se présenter sous la forme d'une description des opérations dignes d'être mentionnées comme des exemples de bonnes pratiques de fabrication.

Les observations négatives (non-conformité aux BPF) devraient établir une distinction entre les défauts dus au système lui-même et ceux qui sont dus au non respect du système. Par exemple, si le nettoyage se révèle déficient, il est important de savoir si c'est en raison d'un défaut dans le mode opératoire ou de son absence, ou si des procédures écrites correctes existent bien, mais ne sont pas suivies par le personnel. Dans la dernière partie du rapport, l'inspecteur doit résumer les carences, les techniques qui laissent à désirer, etc. (par ordre décroissant d'importance), proposer des mesures correctives et formuler des recommandations. Cette partie, de même que la troisième partie, devrait faire l'objet d'un entretien avec la direction de l'entreprise et les responsables des services concernés à la fin de l'inspection.

Un exemplaire du rapport définitif, visé par l'autorité compétente, doit être

envoyé à la direction de l'entreprise, avec une lettre d'accompagnement. La direction de l'entreprise doit également être informée des mesures correctives à prendre, ainsi que du délai accordé pour leur exécution.

Dans certains pays, la législation autorise à traiter les rapports d'inspection comme des documents confidentiels. Certains accords internationaux permettent l'échange de rapports entre les autorités nationales de réglementation pharmaceutique.

Application de la réglementation

Les autorités chargées de la réglementation peuvent prendre des mesures dans le cadre de la législation nationale pour corriger une situation non satisfaisante et empêcher la distribution de produits soupçonnés de présenter des défauts de qualité ou fabriqués dans des conditions non conformes aux BPF. Dans des cas extrêmes, il peut être nécessaire de fermer une entreprise. En pratique, ces mesures ne sont appliquées que dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un danger pour la santé.

Dans beaucoup de pays, les autorités de réglementation pharmaceutique ont le droit de suspendre ou de révoquer l'autorisation de mise sur le marché d'un produit lorsque le fabricant ne se conforme pas aux BPF. En outre, les autorisations de fabrication ou de mise sur le marché d'un produit, le renouvellement de son homologation et la délivrance d'une autorisation de modification ou d'un certificat de BPF peuvent être retardés jusqu'à ce que l'entreprise ait pris les mesures appropriées, ces mesures devant parfois être confirmées par une nouvelle inspection. En règle générale, le fabricant mis en cause a le droit de faire appel de la décision prise à son égard.

Bibliographie

1. Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique. Dans: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente et unième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990: 68-85 (OMS, Série de rapports techniques, N° 790).
2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Dans: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992: 15-86 (OMS, Série de rapports techniques, N° 823).
3. Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. Dans: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990: 62-67 (OMS, Série de rapports techniques N° 790).

4. *Normes internationales: Normes pour la gestion de la qualité et l'assurance de la qualité — Lignes directrices pour la sélection et l'utilisation (ISO 9000); Systèmes qualité — Modèle pour l'assurance de la qualité en conception/développement, production, installation et soutien après la vente (ISO 9001); Systèmes qualité — Modèle pour l'assurance de la qualité en production et installation (ISO 9002); Systèmes qualité — Modèle pour l'assurance de la qualité en contrôles et essais finals (ISO 9003); Gestion de la qualité et éléments de système qualité — Lignes directrices (ISO 9004).* Genève, Organisation internationale de Normalisation, 1987 (révision 1990).
5. *Quality systems. Part 2. Specification for manufacture and installation (BS 5750: Part 2).* Londres, British Standards Institution, 1979.

Appendice 1

Publications et documents recommandés

ASEAN manual for inspection of GMP. Association of South East Asian Nations, 1988.

Drug manufacturer's self inspection: manual as to conformity with GMP requirements. Dans: *GMP regulations of Japan*, 3rd ed. Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1988: 101 – 195.

Good drug manufacturing practices (GMP), Audit check list. Gouvernement du Brésil, Ministère de la Santé, 1983.

Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität; Fragebogen zu den Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität [Règles de base pour la production et l'assurance de la qualité des principes actifs; liste de vérification de l'application des règles de base pour la production et l'assurance de la qualité des principes actifs] *Pharmazeutische Industrie*, 1981, 43: 537–542 (reproduit dans: Oeser W., Sander A. *Pharma-Betriebsverordnung, Kommentar* [Observations sur les BPF], Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988).

Guide to inspection of bulk pharmaceutical chemical manufacturing. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Public Health Service 1987.

Steinborn L. *Quality Assurance Manual for the Pharmaceutical and Medical Device Industries.* Buffalo Grove, IL, Interpharm Press, 1986.

Appendice 2

Présentation et contenu du rapport d'inspection¹

A. Informations présentées par l'inspecteur

1. Date de la ou des inspection(s) au cours desquelles ces informations ont été recueillies et nom du ou des inspecteur(s).
2. Bref compte rendu du déroulement de l'inspection.
3. Échantillons prélevés et résultats obtenus.
4. Évaluation du dossier d'établissement (voir section C).
5. Produits retirés du marché au cours des deux dernières années pour des raisons liées aux BPF.

B. Résumé et conclusions

1. Impressions générales de l'inspecteur sur l'entreprise et évaluation de la façon dont elle respecte les BPF en ce qui concerne les produits faisant l'objet de l'inspection.

¹ Extrait (avec l'autorisation de l'auteur et quelques modifications mineures) d'un document non publié (PH 6/91) de la Pharmaceutical Inspection Convention, novembre 1991.

2. Manquements constatés aux dispositions du Guide des bonnes pratiques de fabrication de la PIC (par ordre d'importance) avec indications des délais accordés au fabricant pour corriger la situation.

C. Dossier d'établissement

Le dossier d'établissement est un document préparé par le fabricant et contenant des informations précises et concrètes concernant le respect des BPF lors de la production et/ou du contrôle de produits pharmaceutiques dans l'établissement cité et lors de toute opération étroitement liée aux précédentes qui pourrait avoir lieu dans des bâtiments adjacents ou voisins. Si une partie seulement des opérations sont effectuées sur place, le dossier d'établissement peut être limité à ces opérations, par exemple, l'analyse, le conditionnement, etc.

Le dossier d'établissement doit être succinct; dans la mesure du possible, il ne doit pas compter plus de 25 pages de format A4.

1. Informations générales

- 1.1 Renseignements succincts sur l'entreprise (y compris son nom et son adresse), permettant de situer l'établissement en cause par rapport aux autres établissements de l'entreprise et surtout de comprendre les opérations de fabrication.
- 1.2 Activités de fabrication de produits pharmaceutiques couvertes par l'autorisation délivrée par l'autorité nationale de réglementation.
- 1.3 Liste des autres activités de fabrication dont l'établissement peut être le siège.
- 1.4 Nom et adresse exacts de l'établissement, y compris ses numéros de téléphone (heures de bureau et appels en cas d'urgence) et de télécopie.
- 1.5 Types de produits fabriqués sur place et informations sur d'éventuelles substances particulièrement toxiques ou dangereuses avec indication de la façon dont elles sont fabriquées (dans des locaux distincts ou sur le principe des fabrications «par campagne»).
- 1.6 Brève description de l'établissement (dimensions, situation, environnement immédiat et autres activités de fabrication sur place).
- 1.7 Nombre de personnes employées à la production, au contrôle de la qualité, à l'entreposage et à la distribution des produits.
- 1.8 Indication des ressources scientifiques, analytiques ou techniques extérieures auxquelles il est fait appel pour la fabrication et le contrôle.
- 1.9 Brève description du système de gestion de la qualité de l'entreprise responsable de la fabrication.

2. Personnel

- 2.1 Organigramme montrant les dispositions prises en matière d'assurance de la qualité et incluant les services de production et de contrôle de la qualité.

- 2.2 Qualifications, expérience et responsabilités du personnel occupant les postes clés.
- 2.3 Exposé des dispositions prises pour assurer la formation de base et la formation continue du personnel, avec indication de la façon dont les dossiers de formation sont tenus.
- 2.4 Critères de santé applicables au personnel de production.
- 2.5 Dispositions relatives à l'hygiène personnelle, y compris la tenue vestimentaire.

3. Locaux et matériel

Locaux

- 3.1 Plan sommaire ou description des zones de fabrication avec indication de l'échelle (il n'est pas nécessaire de présenter des plans d'architecte ou des dessins industriels).
- 3.2 Nature de la construction et des revêtements.
- 3.3 Brève description des systèmes de ventilation. Des informations plus détaillées devront être données pour les zones critiques où il existe un risque de contamination aérienne (dans ce cas, un schéma des systèmes de ventilation est souhaitable). La classe d'environnement des locaux servant à la fabrication des produits stériles devrait être indiquée.
- 3.4 Zones spéciales réservées à la manipulation des substances hautement toxiques, dangereuses ou sensibilisantes.
- 3.5 Brève description des systèmes de distribution d'eau (accompagnée de préférence d'une représentation schématique), y compris les moyens de désinfection.
- 3.6 Description des programmes d'entretien préventif des locaux et du système d'enregistrement des opérations d'entretien.

Matériel

- 3.7 Brève description du matériel important utilisé pour la production et dans les laboratoires de contrôle (il n'est pas nécessaire d'établir une liste du matériel).
- 3.8 Description des programmes d'entretien préventif du matériel et du système d'enregistrement des opérations d'entretien.
- 3.9 Essais de qualification et étalonnage du matériel, y compris la description du système d'enregistrement des données. Dispositions relatives à la validation des systèmes informatisés.

Hygiène

- 3.10 Existence de spécifications et de procédures écrites pour le nettoyage des zones de fabrication et du matériel.

4. Documents

- 4.1 Dispositions relatives à la rédaction, à la révision et à la distribution des documents nécessaires à la fabrication.

- 4.2 Tous autres documents liés à la qualité des produits et non mentionnés ailleurs (par exemple: contrôle microbiologique de la qualité de l'air et de l'eau).

5. Production

- 5.1 Brève description des opérations de production, accompagnée, chaque fois que possible, d'organigrammes et de graphiques spécifiant les paramètres importants.
- 5.2 Dispositions relatives à la manipulation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits vrac et finis, y compris l'échantillonnage, la mise en quarantaine, la libération et le stockage.
- 5.3 Dispositions relatives aux articles et produits refusés.
- 5.4 Brève description de la politique générale suivie en matière de validation des procédés.

6. Contrôle de la qualité

- 6.1 Description du système de contrôle de la qualité et des activités du service de contrôle de la qualité. Procédures de libération des produits finis.

7. Fabrication et analyse en sous-traitance

- 7.1 Description des moyens utilisés pour évaluer le respect des BPF par le sous-traitant.

8. Distribution, réclamations et rappel des produits

- 8.1 Organisation de la distribution et description du système d'enregistrement.
- 8.2 Dispositions relatives au traitement des réclamations et au rappel des produits.

9. Auto-inspection

- 9.1 Brève description du système d'auto-inspection.

4. Grille d'audit des Bonnes pratiques de fabrication

1) INTRODUCTION

La pratique de l'audit se repose sur les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé et tout particulièrement à partir des rapports techniques n°823 (1992) et n°863 (1996).

Les différents champs d'un audit retenus sont les suivants :

- 1) Système d'Assurance de la Qualité.
- 2) Qualification / Validation. Production et Contrôle.
- 3) Personnel : Production, Contrôle et Assurance Qualité.
- 4) Documentation : Production, Contrôle et Assurance Qualité.
- 5) Magasins :
 - Matières premières et articles de conditionnement.
 - Produits finis.
 - Bonnes pratiques de distribution.
- 6) Fabrication :
 - Non stérile.
 - Produits hautement actifs.
- 7) Conditionnement et Articles de Conditionnement.
- 8) Contrôle de la Qualité :
 - Physicochimique.
 - Microbiologique.
- 9) Utilités :
 - Eaux.
 - Vapeur.
 - Air.
 - Système de ventilation.
- 10) Divers :
 - Maintenance préventive.
 - Sécurité.

2) GRILLES D'AUDIT

Ces grilles sont un support technique indispensable mais devant évoluer, d'abord en fonction de l'expérience acquise sur le terrain et des modifications éventuelles des textes législatifs et réglementaires actuellement en vigueur, afin de s'adapter à la réalité industrielle et réglementaire de l'industrie pharmaceutique Malienne.

CHAMPS DE L'AUDIT de 1 à 10

- 1) Système d'Assurance de la Qualité.
- 2) Qualification / Validation. Production et Contrôle.
- 3) Personnel : Production, Contrôle et Assurance Qualité.
- 4) Documentation : Production, Contrôle et Assurance Qualité.
- 5) Magasins
 - Matières premières et articles de conditionnement.
 - Produits finis.
 - Bonnes pratiques de distribution.
- 6) Fabrication
 - Non stérile.
 - Produits hautement actifs.
- 7) Conditionnement et Articles de Conditionnement.
- 8) Contrôle de la Qualité
 - Physicochimique.
 - Microbiologique.
- 9) Utilités
 - Eaux.
 - Vapeur.
 - Air.
 - Système de ventilation.
- 10) Divers
 - Maintenance préventive.
 - Sécurité ...

CHAMPS N°1 A 3

SYSTEME D'ASSURANCE de la QUALITE

- Enregistrement de la société, autorisation d'exercer, certificat BPF, AMM ...
- Organisation QA / QC / Production : organigramme, manuel Qualité ou dossier d'établissement.
- Documents techniques : Plans des bâtiments, des équipements et des utilités.
- Procédures générales. Liste des procédures :
 - . Procédure de libération des lots.
 - . Procédure de gestion des changements (procédés et installations).
 - . Traitement des anomalies.
 - . Revue annuelle des produits.
 - . Gestion des retours, réclamations et rappels de produits.
 - . Destruction des déchets, des produits défectueux ou périmés.
- Qualification des fournisseurs.
- Contrats de sous-traitance : production, contrôle.
- Auto inspection.
- Actions correctives mises en place faisant suite aux audits.

QUALIFICATION / VALIDATION

- Systèmes de traitement informatisés.
- Machines, équipements, installation.
- Procédés de fabrication.
- Méthodes de contrôle.
- Nettoyage, décontamination.
- Calibration / recalibration.
- Requalification et revalidation.

PROCEDURES.

PERSONNEL

- Qualification générale.
- Formation au poste de travail et formation continue.
- Fiches de fonction des postes « clés ».
- Hygiène du personnel.
- Habillement.

PROCEDURES.

CHAMPS 4 A 6

DOCUMENTATION

- Conformité des produits avec les AMM.
- Préparation, mise en œuvre et gestion des documents.
- Données brutes.
- Dossiers de lot de fabrication, de conditionnement et de contrôle de la qualité.
- Cahiers d'enregistrement, cahiers de laboratoires.
- Spécifications et temps limites.
- Double contrôle / signature pour les résultats ou document de qualité du process.
- Archivage.

MAGASINS

- Matières premières, AC et produits finis.
 - . Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté.
 - . Organisation, responsabilités.
 - . Flux des matières et produits.
 - . Echantillonnage et étiquetage des produits réceptionnés, contrôle.
 - . Distribution des produits, pesées, contrôle.
 - . Distribution des produits, expédition et contrôle.
 - . Contrôle de température, humidité : monitoring.
 - . Tenue des stocks, exactitude.

Bonnes Pratiques de Distribution. PROCEDURES.

FABRICATION

-Non stérile.

-Produits hautement actifs.

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté.
- Organisation, responsabilités.
- Installations, machines (état, identification) et équipement (systèmes de mesure et d'enregistrement).
- Flux des matières et produits.
- Nettoyage, contamination (zones et machines).
- Prévention des risques de mélange, de croisée contamination.
- Opérations pharmaceutiques de base : pesée, lavage, compression, remplissage.
- SAS personnel et matières. Conditions d'admission.
- Ventilation / Système de traitement air.
- Echantillonnage (délégation, responsabilités).
- Stockage intermédiaire (P.S.O.)

CHAMPS N°7 A 8

CONDITIONNEMENT et ARTICLES de CONDITIONNEMENT

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté.
- Organisation, responsabilités.
- Flux des matières (excès, retour, destination).
- Installation des machines (état, identification) et équipement (systèmes de mesure et d'enregistrement).
- Nettoyage, décontamination, vide de ligne.
- Impression, compostage des A.C.
- Réconciliation et contrôle des A.C. précompostés.
- Echantillonnage (délégation, responsabilités).
- Stockage intermédiaire.

PROCEDURES

CONTROLE de QUALITE

-Physicochimique.

- Etats, adaptation des locaux, rangement, propreté.
- Organisation, responsabilités.
- Calibration des équipements.
- Tests de conformité des systèmes.
- Echantillons de référence. Echantillothèque.
- Réactifs, substances de référence et de travail.
- Contrôle, documentation et libération des lots de MP, AC et produits finis.
- Procédure d'échantillonnage et traitement des échantillons.
- Données brutes.
- Traitement des résultats hors spécifications.
- Etudes de stabilité.

PROCEDURES

-Microbiologique.

- Equipement, calibration et qualification (autoclave, flux lumineuse...).
- SAS personnel et matériel. Procédures d'admission et d'habillage.
- Système de ventilation.
- Monitoring microbiologique du personnel et des locaux, hygiène.
- Tests microbiologiques (tests de stérilité, identification des contaminants) et biologiques (endotoxines bactériennes).
- Procédure d'échantillonnage et traitement des échantillons.

PROCEDURES.

CHAMPS N°9 A 10

UTILITES

- Réseaux d'eau, eau purifiée et eau PPI.
- Vapeur propre, air comprimé et gaz.
- Réseaux d'air, de ventilation, de climatisation.
- Electricité, générateur de secours.

PROCEDURES.

DIVERS

- Départements auxiliaires.
- Plan de maintenance préventive.
- Disposition d'élimination des déchets, eaux usées.
- Lutte contre les nuisibles.
- Sécurité (locaux et personnel).
- Environnement.

PROCEDURES.

GRILLES D'AUDIT

Champs 1 à 10

Champ 1**SYSTEME D'ASSURANCE DE LA QUALITE****Référentiels :****OMS**N° 823-32^{ème} Rapport 1992

Chapitres 1, 2, 3 puis 6, 7, 8, et 9 pages 25 à 35

N863. 34^{ème} rapport 1996

Annexe 10. Système OMS de certification pages 165 à 187

Grille d'Audit**Partie Réglementaire**

- **Enregistrement de la société**
- Licence d'exploitation Oui Non
Délivré le..... par.....
Date de validité
- Autorisation d'exercer Oui Non
Délivré le par.....
Date de validité
- Certification BPF Oui Non
Délivré le par.....
Date de validité
- **Enregistrement des produits**
- Pour le marché national
Tous les produits ont – ils
l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Oui Non

si oui, nous fournir la liste correspondante incluant :
La date d'obtention de l'AMM
La date de validité
- Pour l'export
Assez vous enregistré vos produits dans d'autre pays Oui Non
Si oui nous fournir la liste correspondante incluant :
La date d'obtention de l'AMM
La date de validité.

Partie Organisationnelle

- Pouvez – vous nous fournir un organigramme fonctionnel du site
 Oui Non

Si oui – Établi lepar.....

- Pouvez – vous nous fournir un organigramme opérationnel par service
 Oui Non

- Pouvez – vous nous fournir un dossier d'établissement ou un manuel qualité
 Oui Non

Si oui – Établi lepar

Partie Technique

- Avez – vous de disponible le plan de vos installations et de vos bâtiments
 Oui Non

Si oui – Date de la dernière révision.....

- Avez – vous de disponible le plan général de situation des principales machines et équipements
 Oui Non

Si oui, date de la dernière révision.....

Conformité aux BPF

Système d'assurance qualité du site

- Avez – vous un système d'assurance de la qualité
 Oui Non

Si oui – Décrivez le ou joignez la procédure correspondante.

- Avez – vous disponible la liste de toutes les procédures indiquant comment exécuter les opérations , c'est à dire le mode opératoire normalisé
 Oui Non

Si oui, joignez une copie de cette liste
Si non, expliquez pourquoi.

- Quelle est la fréquence de révision de ces procédures

Tous les.....

La liste actualisée des procédures doit nécessairement inclure (cocher si oui) :

- Procédure des procédures
- Procédure de libération des lots
- Procédure de gestion des changements (production et contrôle)
- Procédure de gestion des retours réclamations et rappels de produits
- Procédure de destruction des déchets des produits défectueux ou périmés
- Procédure d'auto infection et procédure d'audit de qualification de vos fournisseurs
-

Si non – expliquez pourquoi :.....
.....
.....
.....

Fabrication et analyse en sous-traitance

- Faites – vous traiter une partie ou la totalité des opérations de fabrication Oui Non

Si oui, quelles sont les opérations sous traitées :

Fabrication des formes pharmaceutiques

Conditionnement

- Auditez – vous vos sous-traitants Oui Non

Si oui, à quelle fréquence, tous les.....

- Faites – vous sous traiter une partie ou la totalité des contrôles Oui Non

Si oui, quels sont les contrôles sous traités

Contrôles physico-chimiques

Contrôles microbiologique ou biologique

- Auditez vous les laboratoires sous traitants Oui Non

Si oui, à quelle fréquence, tous les.....

Inspection de votre Site

- Date du dernier audit pharmaceutique réalisé par votre autorité Nationale :
.....

- Avez vous été audité par les autorités de Santé d'autres Pays
- Oui Non

Si oui, indiquez les Pays concernés :.....
.....
.....

Référentiels :

OMS

N°823-32^{ème} Rapport 1992

Chapitres 5 Validation. 5.1 à 5.4 page 29

Annexe 5. Validation des méthodes d'analyse des produits pharmaceutiques pages 128 à 133

N°863, 34^{ème} Rapport, 1996

Annexe 6. Lignes directives concernant la validation des procédés de fabrication pages 84 à 101.

BPF Européennes. Agence européenne du Médicament

N°98 / 5 bis

Lignes directrices particulières

5. Systèmes informatisés pages 95 à 98.

Annexe 15 septembre 2001. Qualification et Validation.

QUALIFICATION

A réception, effectuez – vous pour l'ensemble de vos installations, machines et équipements les qualifications, suivantes :

Qualification à l'installation	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Qualification opérationnelle	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Qualification de performance	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si oui, pouvez-vous nous fournir la procédure générale de qualification

Établie lepar

Pouvez vous nous montrer une procédure de qualification spécifique à une équipement ou machine. Avis sur la procédure :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....
.....

En cas de changement important sur les machines, équipements et installations, effectuez vous des requalifications Oui Non

Si oui, fournir la procédure correspondante

Établie lepar.....

Si non, expliquez votre démarche :
.....

VALIDATION

Pré-requis : les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés pour cette phase doivent avoir été préalablement qualifiés avant toute validation.

Validation des procédures de fabrication :

Est ce que les procédés de fabrication de vos produits sont validés

Oui Non

Si oui :

- joignez la procédure générale de validation
- Le plan directeur de validation

Si non, expliquez votre démarche de validation

- Prospective Oui Non
- Simultanée Oui Non
- Rétrospective Oui Non

Validation des méthodes d'analyses :

1. Effectuez vous systématiquement une validation des techniques d'analyses utilisées :

Oui Non

Si oui, fournir la procédure générale de validation analytique approuvée. Avis sur la procédure :

.....

Si non, expliquez votre démarche :

.....

.....

.....

Validation des systèmes informatisés :

- Possédez vous des systèmes informatisés Oui Non

Ces systèmes sont ils validés Oui Non

Si oui, fournir la procédure spécifique de validation approuvée. Avis sur la procédure.....

.....

Si non, expliquez votre démarche :

.....

.....

Validation du nettoyage

- Effectuez vous une validation pour informer l'efficacité des procédures de nettoyages utilisées pour les installations, machines équipements

Oui Non

Si oui, fournir la procédure générale de validation approuvée. Avis sur la procédure :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

REVALIDATION

Suite à des changements importants, effectuez vous des revalidations

Oui Non

Si oui, types de revalidation effectuées

- A la suite de modifications

- Revalidation périodique

Fournir la procédure générale de revalidation approuvée. Avis sur la procédure :
.....
.....

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

Référentiels :

OMS

N° 823-32^{ème} Rapport 1992

Chapitre 10 Personnel, pages 35 à 39 – 10.1 à 10.23

N 885. 35^{ème} rapport 1999

Annexe 4. Bonnes Pratiques de Fabrication : Personne autorisée, rôle, fonction et formation

Organigramme

- Pouvez – vous nous fournir un organigramme fonctionnel de votre site Oui Non
- Pouvez – vous nous fournir un organigramme opérationnel pour chaque Personne Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :.....

Postes Clés

- Avez vous un responsable de production Oui Non
- Avez vous un responsable de contrôle de la qualité Oui Non

Le responsable de contrôle de qualité est - il indépendant de la production Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

- Avez – vous établi des fiches de fonction pour chacun des postes clés Oui Non

Si oui, pouvez – vous nous montrer pour consultation celles correspondantes aux responsables de production et de contrôle de la qualité.

Si non, expliquez votre démarche:

- Avez vous une personne autorisée (qualifiée) au niveau de votre site pour la libération du lot de produit fini pour la vente Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....
.....

- La personne autorisée fait – elle appel, dans sa démarche de conformité, aux postes clés :

Non

Au niveau de la production Oui

Au niveau du contrôle de la qualité Oui Non

Si non, expliquez votre démarche. :

.....
.....
.....

Formation

- La formation aux BPF est – elle assurée pour l'ensemble du personnel concerné par des tâches pharmaceutiques

- Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....
.....
.....

- Cette formation est – elle effectuée :
Formation interne au niveau du site
Formation externe

- Existe t – il un programme de formation continue aux BPF Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....
.....

- Pour le personnel nouvellement engagé mettez –vous en place :
Une formation spécifique aux BPF Oui Non

Une formation d’habilitation au poste de travail Oui Non

Si oui, cette formation est – elle assurée :
Formation interne Formation externe

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

- Pour les postes clés, un programme de formation continue est-il engagé
 Oui Non

Si oui, présentez – vous pour consultation le programme prévu pour l’année en cours.

Des attestations de formation sont – elles intégrées dans le dossier personnel de chaque poste clé.

Oui Non

Hygiène du Personnel

- Une visite médicale à l’embauche doit être effectuée. Le faites – vous ?
 Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

- Avez – vous un dossier médical pour chaque membre du personnel
 Oui Non

- Effectuez – vous une formation du personnel portant par les pratiques d’hygiène corporelle
 Oui Non

Si oui, qui effectue cette formation ?
Formation interne Formation externe

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....

- Effectuez – vous une formation spéciale pour les personnes travaillant dans les Zones d’Atmosphère Contrôlée (Z.A.C) ou zones où sont manipulés des produits hautement actifs
 Oui Non

Si oui, qui effectue cette formation ?

Formation interne

Formation externe

Si non, expliquez votre démarche:

.....
.....
.....

- Avez – vous un règlement intérieur incluant l'ensemble de ces consignes d'hygiène

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....
.....
.....

- Les consignes générales d'hygiène sont – elles affichées

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....
.....
.....

Procédure d’habillement

- Avez – vous une procédure générale d’habillement Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :.....
.....
.....
.....

- Avez – vous une procédure spécifique d’habillement pour entrer :

Zones de production non stériles Oui Non

Zones de production obligatoirement stériles Oui Non

Si oui, fournissez ces procédures

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....
.....

- Les procédures d’habillement sont – elles affichées Oui Non

Référentiels

OMS

N° 823, 32^{ème} Rapport

Chapitre 14 – Documentation pages 48 à 57 – 14.1 à 14.49

Document d'enregistrement

Le fabricant est-il en possession du dossier technique correspondant à l'AMM obtenue ?

Oui Non

Si oui, présentez un dossier pour un produit, avec l'AMM.

.....Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....
.....
.....

Préparation, mise en œuvre et gestion des documents

Les instructions utilisées concernant la fabrication, le conditionnement et le contrôle sont-elles disponibles ?

Oui Non

Si oui, présentez ces instructions pour consultation et correspondant à un produit déterminé.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Ces instructions sont-elles en conformité avec le dossier AMM ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Existe-t-il une liste actualisée de toutes les instructions correspondantes :

- | | | |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A la fabrication | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Au conditionnement | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Au contrôle de qualité | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

Si oui, présentez cette liste pour consultation.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Existe –t-il une procédure pour la préparation des dossiers de lots, pour la fabrication, le conditionnement et le contrôle ?

- Oui Non

Si oui, présentez cette procédure pour consultation.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Existe-t-il une procédure définissant les responsabilités pour la préparation, la mise en œuvre et la gestion de tous ces documents ?

- Oui Non

Si oui, présentez cette procédure pour consultation.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Données brutes

Les données brutes sont-elles intégrées :

- Dans les comptes-rendus Oui Non
- Dans les cahiers ou registres Oui Non
- Dans les imprimés d'ordinateurs, graphiques, diagrammes divers, chromatogrammes Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Les corrections concernant les données brutes sont-elles justifiées, datées et signées par une personne responsable ?

- Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Les données brutes obtenues par calcul sont-elles vérifiées, datées et signées par une personne responsable ?

- Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Documents nécessaires

Etiquetage

Une législation nationale existe-t-elle pour l'étiquetage des produits finis ?

Oui Non

Si oui, présentez des spécimens d'étiquettes pour consultation.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Spécifications et méthodes d'essais

Les méthodes d'essais utilisées sont-elles validées ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Les spécifications données pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et vrac ainsi que pour les produits finis sont-elles approuvées et tenues à jour ?

Oui Non

Existe-t-il une liste actualisée de ces spécifications ?

Oui Non

Si oui, présentez cette liste pour consultation.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Dossiers de fabrication de lots

Une procédure existe-t-elle pour la préparation des dossiers indiquant les documents nécessaires ?

Oui Non

Si oui, présentez la procédure correspondante.

.....
.....

Existe-t-il un dossier de lot pour chaque produit fabriqué ?

Oui Non

Si oui, présentez un dossier de lot complet correspondant à un produit déterminé.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Le dossier de lot indique-t-il :

-Contrôles pratiqués en cours de fabrication, avec résultats documentés ?

Oui Non

-Indication des rendements pour les différentes étapes intermédiaires de la fabrication ?

Oui Non

-Le dossier final de fabrication est-il approuvé et signé par une personne responsable ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....
.....

Dossiers de conditionnement de lot

Un dossier de lot existe-t-il pour l'étape de conditionnement ?

Oui Non

Si oui, présentez un dossier de lot correspondant à un produit déterminé.

.....
.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Le dossier de lot correspondant indique-t-il :

-Contrôle en cours de conditionnement pratiqués, avec résultats documentés ?

Oui Non

-Indication du rendement de l'étape de conditionnement ?

Oui Non

Le dossier final de conditionnement est-il approuvé et signé par une personne responsable ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Dossiers de contrôle de qualité. Certificats d'analyse

Une liste actualisée des méthodes d'essais utilisées existe-t-elle ?

Oui Non

Si oui, présentez cette liste pour consultation.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Une liste actualisée des fiches de spécifications correspondant aux méthodes d'essais utilisées existe-t-elle ?

Oui Non

Si oui, présentez cette liste pour consultation.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Le laboratoire de contrôle de la qualité a-t-il en sa possession :

-Dernière édition des pharmacopées en vigueur ?

Oui

Non

-Autres formulaires officiels ?

Oui

Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....
.....

Le document correspondant à l'analyse (feuille de travail, feuille de paillasse ...) est-il vérifié par une personne responsable ?

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

La vérification finale et l'acceptation du dossier d'analyse sont-elles effectuées par une personne autorisée ?

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Le certificat d'analyse édité après vérification de la conformité est-il en accord avec les spécifications du dossier AMM ?

Oui

Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....
.....

Le certificat d'analyse est-il signé par la personne autorisée ?

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Registres

Des registres, carnets d'entretien, cahiers de vie existent-ils pour les principales machines et équipements utilisés ?

Oui Non

Si oui, présentez un de ces registres pour consultation.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Ces registres, cahiers de vie mentionnent-ils, selon les cas, les validations, les étalonnages, les opérations de nettoyage ou de réparation, les opérations d'entretien indiquant dates et noms des personnes ayant effectué ces opérations ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....

.....

.....

Vérification. Double signature

Une vérification de certaines étapes critiques de la fabrication (exemple : pesée) est-elle effectuée par une autre personne ?

Oui Non

Si oui, cette personne signe-t-elle la vérification effectuée ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....

.....

.....

Champ n°5

MAGASIN

RECEPTION – EXPEDITION

Référentiels : OMS

N° 823-32^{ème} Rapport 1992

Chapitre 11 Locaux

Zone de stockage pages 40 et 41 – 11.11 à 11.18

Zone de pesée page 41- 11.19

Chapitre 13. Produits

Matières premières pages 44 et 45 – 13.4 à 13.15

Articles de conditionnement pages 45 et 46 – 13.16 à 13.20

Produits finis page 46 – 13.23 à 13.24

Produits refusés et récupérés pages 46 et 47 – 13.25

Produits rappelés page 47 – 13.29

Produits retournés page 47 – 13.30

Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté

- Le magasin est il identifié Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

- Existe t – il un organigramme spécifique avec responsabilité

Oui Non

Si non expliquez pourquoi :.....
.....
.....
.....

- Le magasin est – il adapté pour un flux des matières et du personnel satisfaisant

Oui Non

- Si non, expliquez pourquoi :.....
.....
.....
.....

- Le rangement et la propreté sont – ils Satisfaisants Non satisfaisants
- Existe t – il une zone spécifique pour la réception des matières premières et leur échantillonnage Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

- Existe t – il une zone quarantaine Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

- Existe t – il une zone spécifique réservée à la pharmacothèque Oui Non

- Existe t – il une zone spécifique pour conserver les produits retournés, périmés et défectueux Oui Non

- Existe t – il une zone sous douane Oui Non

- Existe t – il un système informatique de gestion du magasin Oui Non

Si oui, ce système est il validé :.....

Les procédures suivantes doivent être mise en place (cocher si oui)

- Procédure d’entrée et de sortie du personnel du magasin incluant la procédure d’habillement
- Procédure de réception des matières premières et articles de conditionnement
- Procédure d’échantillonnage et étiquetage correspondant
- Procédure de mise en quarantaine et étiquetage correspondant
- Procédure de nettoyage des contenants à réception
- Procédure de validation du système informatisé
- Procédure d’identification d’un produit bien défini, de sa réception sur stockage et sa distribution.

- Procédure de contrôle des températures du magasin .

- Procédure de contrôle de la chambre froide.

- Procédure concernant la règle FI / FO ou FE / FO pour la distribution des produits finis

- Procédure de libération des matières premières et articles de conditionnement après contrôle.

- Procédure d'inventaire et de réconciliation.

- Procédure de rappel.

- Procédure concernant la réception, le stockage et la distribution des solvants inflammables ou réactifs dangereux.

- Procédure de nettoyage du magasin .

- Procédure de lutte contre les insectes et rongeurs .

- Procédure d'hygiène et de sécurité.

Champ n°6

**FABRICATION
Non stérile
Produits hautement actifs**

Référentiels :

OMS

N° 823, 32^{ème} Rapport 1992

Chapitre 11 - Locaux page 41 Zone de pesée - 11.19

Pages 41 et 42 Zone de production - 11.20 à 11.28

Chapitre 15 - Bonnes pratiques de production pages 57 à 61 - 15.1 à 15.34

N° 863, 34^{ème} Rapport 1996

Annexe 6 - Bonnes pratiques de fabrication : lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication pages 84 à 101

GENERALITES

Etat, adaptation des locaux

Un plan actualisé des locaux existe-t-il ?

Oui

Non

Si oui, présentez-le pour consultation.

.....

Les locaux sont-ils ordonnés selon l'ordre logique des opérations de fabrication ?

Oui

Non

AVIS

.....

Les locaux sont-ils bien rangés, propres ?

Oui

Non

AVIS

.....

Organisation - Responsabilités

Avez-vous un organigramme actualisé et spécifique pour la fabrication ?

Oui Non

Si oui, présentez-le pour consultation

.....

Les responsabilités au niveau de la fabrication sont-elles clairement définies ?

Oui Non

Si oui, présentez les fiches de fonction des postes clés.

AVIS

.....

Installations, machines et équipement

Les installations, machines et équipement ont-ils été qualifiés à réception ?

Oui Non

Si oui, présentez la procédure générale de qualification pour consultation.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Les installations, machines et équipement utilisés ont-ils été validés ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure générale de validation.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Flux du personnel, des matières

La disposition des locaux, machines et équipement permet-elle un flux logique :

-Du personnel ?

Oui Non

-Des matières ?

Oui Non

Le flux personnel et matières mis en place permet-il d'éviter les risques de mélange, d'erreurs et de contamination croisée ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

AVIS

.....
.....
.....

FABRICATION NON STERILE

Machines et équipement

Avant utilisation, les machines et équipement sont-ils nettoyés ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure générale de nettoyage.

AVIS

.....

Avant utilisation, une vérification du vide de la ligne de fabrication est-elle effectuée ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure correspondante.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....
.....

Avant utilisation, le local utilisé et la machine concernée sont-ils identifiés pour la fabrication en cours : nom du produit, numéro de lot, date ?

Oui Non

Les zones de production sont-elles clairement éclairées ?

Oui Non

Opérations pharmaceutiques de base

Pesée

Les balances de production sont-elles, avant toute utilisation, journallement étalonnées ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure générale d'étalonnage des balances.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Les pesées effectuées sont-elles vérifiées, avant passage en fabrication par une seconde personne, avec double signature ?

Oui Non

Une réconciliation des matières, après pesée, est-elle effectuée pour vérifier l'exactitude des stocks ?

Oui Non

Fabrication

Contrôles en cours de fabrication.

-Des contrôles en cours de fabrication sont-ils effectués ?

Oui Non

-Les résultats de ces contrôles sont-ils intégrés dans le dossier de fabrication ?

Oui Non

Echantillonnage pour le contrôle de qualité.

L'échantillonnage du produit vrac est-il effectué :

-Par la production ?

Oui Non

-Par le contrôle de qualité ?

Oui Non

Si cet échantillonnage est effectué par la production, présentez pour consultation la procédure de délégation.

AVIS

.....

Compte rendu de la fabrication.

Le compte rendu de fabrication correspond-il au dossier d'autorisation de mise sur le marché concernant les différentes opérations pharmaceutiques effectuées ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

AVIS

.....
.....
.....

Le compte rendu présenté donne-t-il les précisions suivantes :

-Produit précédemment fabriqué ?

Oui Non

-Nettoyage machine et matériel avant utilisation ?

Oui Non

-Vérification du vide de la ligne de fabrication, avant utilisation ?

Oui Non

-Rendements intermédiaires (si nécessaire) et rendement final des opérations de fabrication ?

Oui Non

Le compte rendu final de fabrication est-il vérifié, avant acceptation définitive, par une personne autorisée ?

Oui Non

Prévention de la contamination croisée

Des précautions sont-elles prises pour les produits secs afin d'éviter la formation et la dispersion des poussières ?

Oui Non

Si oui, décrivez le ou les systèmes mis en place.

AVIS

.....

Travaillez-vous par campagne ?

Oui Non

Pour le matériel nettoyé, existe-t-il un étiquetage approprié, et apposé sur ce matériel ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation le type d'étiquette utilisé.

AVIS

Existe-t-il un système de pression différentielle entre les différents locaux pour éviter toute contamination ?

Oui Non

Si oui, décrivez le système mis en place.

AVIS

.....

Des procédures écrites existent-elles pour vérifier l'absence de contamination physicochimique ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure générale mise en place.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

AVIS

.....

.....

.....

Systeme de traitement d'air, ventilation

Existe-t-il un système de traitement d'air centralisé ?

Oui Non

Si oui, décrivez le système mis en place.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

AVIS

.....

.....

.....

En cas de système autonome de traitement d'air par local de fabrication, la ventilation utilisée permet-elle un flux satisfaisant d'air dans la zone considérée ?

Oui Non

Si oui, décrivez le système mis en place.

AVIS

.....

Procédures

Les procédures suivantes doivent être mises en place (cochez si oui).

- Procédure d'entrée et de sortie du personnel autorisé en zone de production.
- Procédure d'habillement.
- Procédure générale de nettoyage du matériel.
- Procédure générale d'étalonnage des balances.
- Procédures d'étiquetage spécifiques pour les produits intermédiaires et vrac.
- Procédure d'étiquetage du matériel de production après nettoyage.
- Procédure d'échantillonnage du produit vrac pour le contrôle de qualité -délégation.
- Procédure de retraitement d'un lot.
- Procédure de changement des filtres de ventilation.
- Procédure de suivi de la température et de l'humidité en zones de production.

PRODUITS HAUTEMENT ACTIFS

Le site fabrique-t-il des produits à base :

-Pénicillines ou autres antibiotiques ?

Oui Non

-D'hormones, d'agents cytotoxiques ?

Oui Non

-De substances hautement actives ?

Oui Non

Fabrication en "système clos"

Ces fabrications sont-elles effectuées dans des zones séparées, en "système clos" ?

Oui Non

Si oui, ces zones disposent-elles d'un système de ventilation autonome ?

Oui Non

Décrivez le système mis en place.

AVIS

.....

Ces zones incluent-elles un sas d'entrée et de sortie du personnel ?

Oui Non

Une procédure d'habillage spécifique existe-t-elle ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure correspondante.

AVIS

.....

Un système de pression différentielle et de circuit d'aspiration existe-t-il dans ces zones ?

Oui Non

Si oui, expliquez votre démarche.

AVIS

.....

Fabrication par "campagne"

Pour les produits hautement actifs, travaillez-vous également par "campagne" ?

Oui Non

Si oui, expliquez votre démarche.

AVIS

.....

Une procédure spécifique pour le nettoyage et la contamination de la zone utilisée existe-t-elle?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation les procédures correspondantes.

AVIS

.....

Les procédures mises en place ont-elles été validées ?

Oui Non

Les locaux utilisés font-ils l'objet d'une surveillance microbiologique périodique ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure correspondante.

AVIS

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Une procédure d'habillage spécifique existe-t-elle pour fabriquer ces produits ?

Oui

Non

Si oui, présentez cette procédure pour consultation.

AVIS

.....

Procédures

Les procédures spécifiques à une fabrication en "système clos" ou par "campagne" sont données dans le chapitre ci-dessus.

Les procédures générales demandées pour la fabrication de produits hautement actifs sont identiques à celles recommandées pour la fabrication non stérile.

Champ n°7

CONDITIONNEMENT ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Référentiels :

OMS, N° 823, 32^{ème} Rapport, 1992

Chapitre 11. Locaux. page 42 – .11.27

Chapitre 13. Produits. Articles de conditionnement, pages 45 et 46 – 13.16 à 13.20

Chapitre 14. Documentation spécifique pour les matières premières et articles de conditionnement, page 51 – 14.18 et 14.19

Chapitre 15. Bonnes Pratiques de Production. Opérations de conditionnement pages 60 et 61 – 15.24 à 15.34

Etat, Adaptation des locaux, Rangement, Propreté

- L'atelier de conditionnement est il identifié Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

.....

.....

- Le rangement et la propreté sont ils ?
 Satisfaisants Non satisfaisants

- Cet atelier est il adapté pour permettre le flux logique du personnel et des matières
 Oui Non

- Si non, expliquez votre démarche:

.....

.....

.....

- Existe - t – il un organigramme spécifique avec responsabilités
 Oui Non

- Existe - t – il un plan actualisé de l'atelier de conditionnement
 Oui Non

Si oui, présentez le pour consultation

Avis :

.....

- Existe - t – il une zone de stockage intermédiaire
 Oui Non

Les machines utilisées pour le conditionnement :

- Chaque machine de conditionnement est – elle identifiée, avec indication du nom du produit conditionné, N° du lot, date, et spécimen des articles de conditionnement . Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

Si la machine comprend des équipements de mesure ou de contrôle, ces différents éléments sont ils validés Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

Documentation

Un dossier final de conditionnement doit être établi, le faites – vous Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

Ce dossier de conditionnement doit inclure (cocher si oui):

- Ordre de conditionnement
- Indication des contrôles en cours
- Echantillonnage
- Calcul des rendements

PROCEDURES

Les procédures suivantes doivent être mise en place (cocher si oui)

- Procédure d'habillement

- Procédure de vide de ligne avant tout démarrage du conditionnement,

- Procédure de contrôle en cours de conditionnement incluant par exemple le test d'étanchéité pour les plaques thermoformées,
- Procédure d'échantillonnage de produits finis à l'attention du laboratoire de contrôle = Délégation,
- Procédure de l'étiquetage pour les produits intermédiaires dans l'attente de la libération du lot,
- Procédure de validation pour équipements de mesure et les différents systèmes électroniques présents sur la chaîne,
- Procédure de réconciliation des articles de conditionnement imprimés (retours, destructions),
- Procédure d'identification de la zone de conditionnement manuel,

- Procédure de nettoyage, de décontamination,

- Procédure d'hygiène et de sécurité si nécessaire.

Référentiels :

OMS, N°823, 32^{ème} Rapport, 1992

Gestion de la qualité

Chapitre 3 Contrôle de la qualité pages 27 à 29 – .3.1à3.5

Chapitre 11 Locaux

Zone de contrôle de la qualité pages 42 et 43 – 11.29 à 11.32

Chapitre 16. Bonnes Pratiques de Contrôle de la Qualité pages 61 à 64 – 16.1 à 16.20

Annexe 2. Validation des méthodes d'analyse des produits pharmaceutiques

A/ Laboratoire de Physicochimie

Etat, Adaptation des locaux, Rangement, Propreté

- Le laboratoire de contrôle est – il identifié Oui Non
- Le rangement et la propreté du local sont – ils
 Satisfaisants Non satisfaisants
- Existe t – il un organigramme spécifique avec responsabilités
 Oui Non

Si oui, pouvez vous le présenter pour consultation.

Avis :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....

Equipement

- L'équipement de mesure mis en place est il qualifié Oui Non

Si oui, pouvez vous présenter la procédure pour consultation

Avis :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche :.....
.....
.....

- Avez vous une liste actualisée des appareillages utilisés au laboratoire
 Oui Non

- Le matériel utilisé est-il calibré avant utilisation Oui Non

Echantillonnage :

- Existe-t-il une procédure d'échantillonnage :
 - Pour les matières premières Oui Non
 - Pour les articles de conditionnements Oui Non
 - Pour les produits finis Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

- Echantillothèque . Pharmacotheque

Le laboratoire de contrôle est-il responsable de la conservation des échantillons de matières premières (échantillothèque) et de la conservation des produits finis fabriqués (Pharmacotheque) avec échantillons de référence

Oui Non

Si oui, fournir la procédure de gestion correspondante.

Avis :.....

Techniques de contrôle

- Existe-t-il une liste actualisée des techniques de contrôle utilisées Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

- Existe-t-il des fiches de spécifications pour chaque technique utilisée Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

- Qui est responsable de la libération des lots de matières premières et produits finis

Personne autorisée du laboratoire Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :.....

Données brutes

- Les données brutes correspondantes aux analyses sont elles conservées Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....
.....

Traitement des résultats hors spécifications

Les résultats hors spécifications sont ils identifiés Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure correspondante
Avis :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....
.....

Etudes de stabilité

- Des études périodiques de stabilités sont elles effectuées sur les produits à la pharmacothèque (Echantillons de référence) Oui Non

Si oui, présentez pour consultation la procédure correspondante.
Avis :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....
.....
.....

B/ LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE

C'est une entité spécifique du laboratoire qui demande un développement particulier. Les points suivants sont à étudier.

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté
- Organigramme, responsabilités
- Equipement, qualification et calibration (autoclave, flux laminaire...)
- Sas personnel et matériel. Procédure d'admission et d'habillage
- Système de ventilation.
- Contrôle d'environnement (particulaire et microbiologique) pour le local, contrôle microbiologique du personnel
- Techniques de contrôle des tests microbiologiques (stérilité, nombre de germes ...) et biologiques, type endotoxines bactériennes
- Procédure spécifique de prélèvement des échantillons et de leur traitement.

Référentiels :

OMS

N° 823, 32^{ème} Rapport 1992.

Eau purifiée

Chapitre 12 – Matériel page 43 – 12.4

Chapitre 14 – Documentation page 55 – 14.36

Chapitre 15 – Bonnes pratiques de production – page 59 – 15.21

Chapitre 17 – Produits pharmaceutiques stériles – page 70 – 17.33, page 72 – 17.42

Vapeur

Chapitre 15 – Bonnes pratiques de production – page 59 – 15.21

Chapitre 17 – Produits pharmaceutiques stériles – page 72 – 17.42, page 75 – 17.63

Air comprimé

Chapitre 14 – Documentation – page 56 – 14.46 (c)

Chapitre 17 – Produits pharmaceutiques stériles – page 73 – 17.49, 17.53, 17.57

Système de ventilation

Chapitre 11 – Locaux – page 42 – 11.24 et 11.26

Chapitre 12 – Matériel – page 43 – 12.1

Chapitre 15 – Bonnes pratiques de production – page 58 – 15.12 (c)

Chapitre 17 – Produits pharmaceutiques stériles – pages 69 et 70 – 17.25 et 17.26

Eau purifiée

Un équipement satisfaisant existe-t-il pour la préparation de l'eau purifiée ?

Oui Non

Cet équipement a-t-il été validé ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation le compte rendu de validation.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Existe-t-il un plan général actualisé de l'ensemble du système de distribution d'eau purifiée avec identification spécifique de la tuyauterie, indication de l'emplacement des boucles, valves et points d'utilisation ?

Oui Non

Si oui, présentez ce plan pour consultation.

.....

Si non, expliquez pourquoi.

.....

.....

.....

Le matériau utilisé pour la tuyauterie est-il en inox ?

Oui Non

Si non, donner le type de matériau utilisé.

.....

.....

.....

La qualité de l'eau utilisée pour la préparation de l'eau purifiée (eau brute, eau potable) est-elle appropriée :

-Au point de vue physicochimique ?

Oui Non

-Au point de vue microbiologique ?

Oui Non

La qualité de l'eau purifiée obtenue est-elle en accord avec les spécifications de la pharmacopée en vigueur utilisée ?

Oui Non

L'eau des boucles est-elle en circulation permanente, chaude ou refroidie ?

Oui Non

Les boucles d'eau purifiée sont-elles :

-Désinfectées ?

Oui Non

Si oui, présentez la procédure correspondante pour consultation.

.....

-Stérilisées ?

Oui Non

Si oui, présentez la procédure correspondante pour consultation.

.....

Un plan actualisé des différents points de distribution et d'échantillonnage pour contrôle de l'eau purifiée existe-t-il ?

Oui Non

Si oui, présentez ce plan pour consultation.

.....

Existe-t-il un programme de contrôle et de suivi pour le système de préparation d'eau purifiée indiquant :

-Le plan d'échantillonnage ?

Oui Non

-Contrôles microbiologiques et chimiques ?

Oui Non

-Fréquence de changement des filtres ?

Oui Non

-Fréquence de régénération ; désinfection ; stérilisation du système ?

Oui Non

Des niveaux d'alerte et d'action ainsi que les mesures correctives correspondantes ont-ils été établis ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Vapeur propre

Le système utilisé pour la préparation de la vapeur propre a-t-il été validé ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation le rapport de validation correspondant.

.....

Le plan de distribution de cette vapeur est-il disponible ?

Oui Non

Si oui, présentez ce plan pour consultation.

.....

La qualité de la vapeur utilisée pour la stérilisation du matériel et machines pour la fabrication stérile / aseptique correspond-elle, au point de vue microbiologique et particulaire à de la vapeur pure ?

Oui Non

Les boucles d'eau purifiée sont-elles stérilisées avec de la vapeur propre ?

Oui Non

Air comprimé - gaz à usage pharmaceutique

Air comprimé

Existe-t-il un équipement approprié pour la préparation de l'air comprimé ?

Oui Non

Type de compresseur utilisé :

-Exempt d'huile ?

Oui Non

-Compresseur lubrifié ?

Oui Non

Le compresseur utilisé inclue-t-il :

-Filtre anti poussière ?

Oui Non

-Filtres de prédésuage, deshuileur ?

Oui Non

-Sécheur pour deshydratation de l'air ?

Oui Non

-Colonne de charbon actif ?

Oui Non

L'air comprimé utilisé est-il filtré au point d'utilisation ?

Oui Non

Le paramètre température est-il maîtrisé pour la préparation de l'air comprimé ?

Oui Non

Gaz à usage pharmaceutique

La qualité des gaz d'inertage utilisés est-elle en conformité avec la pharmacopée en vigueur utilisée ?

Oui Non

Une filtration stérilisante du gaz est-elle effectuée au point d'utilisation ?

Oui Non

Système de ventilation

Un système adapté pour la production et la distribution de l'air existe-t-il ?

Oui Non

Ce système a-t-il été validé ?

Oui Non

Si oui, présentez pour consultation le compte rendu de validation correspondant.

.....

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

.....

Une zone technique spécifique facilement accessible existe-t-elle pour des actions au niveau du système de ventilation ?

Oui Non

Le système de ventilation utilisé est-il :

-Avec recirculation (pourcentage ?)

Oui Non

-Sans recirculation (100 % air neuf)

Oui Non

Des préfiltres sont-ils installés pour protéger les filtres terminaux ?

Oui Non

Un système d'alarme existe-t-il pour prévenir des déficiences du système, par exemple baisse de pression ?

Oui Non

Le système de ventilation est-il arrêté ou réduit après les périodes de travail ?

Oui Non

En cas de fabrication de produits hautement actifs, de bêta-lactams, un système de ventilation autonome pour cet espace, indépendant du système de ventilation général a-t-il été mis en place ?

Oui Non

Electricité

Un général de secours est-il disponible en cas de panne du système général ?

Oui Non

A. Départements auxiliaires

Référentiels :

OMS

N°823-32^{ème} Rapport 1992
Chapitre 11 Locaux
Zones annexes pages 40 – 11.7 à 11.10

B. Maintenance Préventive

Référentiel : OMS, N° 825, 32^{ème} Rapport, 1992
Chapitre 11 Locaux page 39 – 11.1
Chapitre 12 Matériel page 43 – 12.1 et 12.11
Chapitre 14 Documentation pages 56 et 57 – 14.46 et 14.47
Chapitre 17 Produits Pharmaceutiques stériles Matériel pages 69 et 70 – 17.33

C. Gestion des déchets

Référentiel : OMS, N° 823, 32^{ème} Rapport, 1992
Chapitre 13 Produits. Déchets page 48 – 13.38 et 13.39

D. Eaux usées

Référentiel : OMS, N° 823, 32^{ème} Rapport, 1992
Chapitre 11 Locaux. Zones de production page 42 – 11.25
Chapitre 17 Produits Pharmaceutiques stériles Locaux pages 69 et 70 – 17.21

E. Lutte Contre les Nuisibles

Référentiel : OMS, N° 823, 32^{ème} Rapport, 1992
Chapitre 14 Documentation page 56 – 14.46 (f.)

F. Environnement de l'Usine

G. Sécurité Personnel et Locaux

A) Départements auxiliaires

- Existe – t – il un atelier d’entretien Oui Non

Si oui, est – il suffisamment équipé Oui Non

Si non, expliquez pourquoi :
.....
.....
.....

- Existe – t – il une zone de repos et de restauration

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi :
.....
.....
.....

- Existe – t – il un service médical ou une infirmerie en cas d’urgence Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :
.....
.....
.....

- Existe – t – ils des vestiaires et sanitaires Oui Non

Si oui, sont ils convenablement entretenus Oui Non

B) Maintenance Préventive

- Existe – t – il un programme de maintenance préventive pour les machines, équipements et installations Oui Non

Si oui, pouvez vous nous montrer pour consultation la procédure générale correspondante. Avis sur la procédure :.....
.....

Si non, expliquez votre démarche :.....
.....
.....
.....

- Existe – t – il un enregistrement des actions entreprises à savoir :

Fiches d’entretien Oui Non

Registres d’entretien Oui Non

- Le matériel défectueux est – il identifié par un étiquetage :
 Oui Non

Si oui, présentez le type d'étiquetage utilisé. Avis sur l'étiquetage :

.....

- Existe – t – il une zone spécifique pour stocker ce matériel :
 Oui Non

- Existe – t – il un carnet d'entretien ou cahier de vie pour chaque équipement important
 Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

Lutte contre les nuisibles

- Existe – t – il un programme de lutte contre les insectes et rongeurs
 Oui Non

Si oui, présentez la procédure correspondante. Avis sur la procédure :

.....

Si non expliquez votre démarche:.....

.....

- Les résultats périodiques de cette lutte sont – ils enregistrés
 Oui Non

D) Environnement

L'environnement immédiat de l'usine est – il compatible avec la fabrication de médicaments ?

Oui Non

L'environnement intérieur de l'usine (rangement, propreté) est – il satisfaisant

Oui Non

E) Gestion des Déchets

- Existe – t – il des containers spécifiques pour la récupération :

Des déchets solides Oui Non

Des déchets liquides Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....
.....
.....

- La destruction de ces déchets est – elle effectuée :

En interne par société extérieure

Si elle est effectuée en externe, expliquez votre démarche:.....

.....
.....
.....

- Les déchets pharmaceutiques sont – ils traités séparément

Oui Non

F) Eaux usées

- Existe – t – il un plan actualisé du système d'évacuation

Oui Non

- Ce plan d'évacuation est il en accord avec la législation en vigueur

Oui Non

G) Sécurité

Locaux et Personnel

- Existe – t – il une procédure générale de sécurité

Oui Non

- Existe – t – il des procédures particulières de sécurité au poste de travail

Oui Non

- Les moyens mis en œuvre pour assurer cette sécurité sont ils suffisants

Oui Non

- Assurez vous une formation à la sécurité pour l'ensemble du personnel

Oui Non