

SANTÉ

PHARMACIE

Pharmacie humaine

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Décision du 25 septembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire et modifiant la décision du 4 décembre 2013 (JORF n° 0240 du 16 octobre 2015)

NOR : AFSM1522916S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5138-1, L. 5138-2 et L. 5138-3;

Vu la décision du 4 décembre 2013 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 14 septembre 2015;

Considérant la publication par la Commission européenne d'une nouvelle partie II au guide européen des bonnes pratiques,

Décide:

Art. 1^{er}. – Les principes des bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision (1).

Art. 2. – Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de réétiquetage en vue de leur distribution.

Art. 3. – Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 25 septembre 2015.

D. MARTIN

(1) Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au *Bulletin officiel* santé, protection sociale et solidarité du ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes sous le numéro 2015/11 du mois de novembre 2015.

PARTIE II

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES
UTILISÉES COMME MATIÈRES PREMIÈRES DANS LES MÉDICAMENTS

SOMMAIRE

1. Introduction

- 1.1. *Objectif*
- 1.2. *Champ d'application*

2. Management de la qualité

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

3. Personnel

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

4. Bâtiments et installations

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

5. Équipements de fabrication

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

6. Documentation et enregistrements

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

7. Gestion des matières

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

8. Production et contrôles en cours de procédé

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

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

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

10. Stockage et distribution

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

11. Contrôles en laboratoire

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

12. Validation

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

13. Maîtrise des modifications

14. Refus et réutilisation des matières

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

15. Réclamations et rappels

16. Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)

17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs

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

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

18.1. *Généralités*

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

18.3. *Culture cellulaire/fermentation*

18.4. *Récolte, isolement et purification*

18.5. *Étapes d'élimination/d'inactivation virale*

19. Substances actives utilisées en essais cliniques

19.1. *Généralités*

19.2. *Qualité*

19.3. *Équipements et installations*

19.4. *Contrôle des matières premières*

19.5. *Production*

19.6. *Validation*

19.7. *Modifications*

19.8. *Contrôle en laboratoire*

19.9. *Documentation*

20. Glossaire

1. Introduction

Ces bonnes pratiques sont issues de la partie II du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, elle-même issue du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence internationale d'harmonisation (ICH).

1.1. Objectif

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

Dans ces bonnes pratiques, la « fabrication » inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés. Le terme « doit » indique les recommandations qui sont supposées être suivies, à moins de démontrer qu'elles ne sont pas applicables, qu'elles sont complétées par les lignes directrices particulières des BPF, ou qu'elles sont remplacées par d'autres mesures apportant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent.

Ces bonnes pratiques ne couvrent ni les aspects relatifs à la sécurité du personnel engagé en fabrication, ni ceux relatifs à la protection de l'environnement. Le respect de ces législations relève de la responsabilité du fabricant.

Ces bonnes pratiques ne sont pas destinées à définir des exigences pour un enregistrement, ni à modifier celles de la pharmacopée. Elles n'affectent pas les prérogatives de l'autorité compétente à établir des exigences spécifiques pour un enregistrement concernant les substances actives, dans le cadre des autorisations de fabrication et de mise sur le marché de médicaments. Tous les engagements pris dans les dossiers d'enregistrement doivent être respectés.

1.2. Champ d'application

Ces bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Elles s'appliquent à la fabrication des substances actives stériles seulement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation. La stérilisation et les procédés aseptiques sur les substances actives stériles ne sont pas couverts. Ils doivent être réalisés conformément aux principes des bonnes pratiques tels que décrits dans la directive 2003/94 CE et détaillés dans la partie I du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et son annexe 1.

Dans le cas des ectoparasitocides vétérinaires, d'autres standards que ceux de ces bonnes pratiques, assurant que la matière est de qualité appropriée, peuvent être utilisés.

Ces bonnes pratiques excluent le sang total et le plasma, car la directive 2002/98/CE et les exigences techniques explicitant cette directive fixent les exigences détaillées pour la collecte et le contrôle du sang. Cependant, elles incluent les substances actives qui sont produites en utilisant le sang ou le plasma comme matières premières. Enfin, ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux médicaments en vrac. Elles s'appliquent à toutes les autres matières premières actives soumises à toutes les dérogations décrites dans les annexes du guide des BPF, en particulier les annexes 2 et 7 dans lesquelles peuvent figurer des indications supplémentaires pour certains types de substances actives.

Le chapitre 17 de ces bonnes pratiques fournit un guide aux opérateurs qui, notamment, distribuent ou stockent des substances actives ou des intermédiaires. Ce guide est développé dans les lignes directrices concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain introduits à l'article 47 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil.

Le chapitre 19 de ces bonnes pratiques fournit un guide qui s'applique seulement à la fabrication des substances actives utilisées pour la production de médicaments pour essais cliniques, en notant cependant que son application dans ce cas, bien que recommandée, n'est pas exigée.

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

Le fabricant doit préciser, à l'issue d'une étude documentée, le point à partir duquel la production de la substance active débute. Pour les procédés de synthèse, il est défini comme le point à partir duquel les matières premières de départ de la substance active sont introduites dans le procédé. Pour les autres procédés (par exemple, pour la fermentation, l'extraction, la purification, etc.), cette étude doit être conduite au cas par cas. Le tableau 1 ci-après fournit un guide pour déterminer le point à partir duquel une matière première de départ est normalement introduite dans le procédé.

À partir de ce point, les BPF appropriées telles que définies dans ces bonnes pratiques doivent être appliquées aux étapes de fabrication de l'intermédiaire et/ou de la substance active. Cela inclut la validation des étapes critiques du procédé définies comme ayant un impact sur la qualité de la substance active. Cependant, le fait qu'un fabricant choisisse de valider une étape du procédé ne définit pas nécessairement cette étape comme étant critique.

Les bonnes pratiques doivent en principe être appliquées aux étapes indiquées en gras dans le tableau 1. Cela n'implique pas nécessairement que toutes les étapes indiquées soient mises en œuvre. La rigueur d'application des BPF pour la fabrication d'une substance active doit s'accroître en principe au cours du procédé des premières étapes aux dernières étapes, la purification et le conditionnement. Les traitements physiques des substances actives tels que la granulation, l'enrobage ou l'ajustement de la granulométrie (par exemple, le broyage, la micronisation) doivent être réalisés en suivant au moins les standards de ces bonnes pratiques. Ces bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux étapes précédant la première introduction des matières définies comme matières premières de départ de la substance active.

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme « substance active » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable avec le terme « principe actif pharmaceutique ». Le glossaire du chapitre 20 ne doit être appliqué que dans le contexte des bonnes pratiques relatives à la fabrication des substances actives.

Tableau 1

Application de ces bonnes pratiques à la fabrication des substances actives

TYPE de fabrication	APPLICATION DE CES BONNES PRATIQUES AUX ÉTAPES (indiquées en gras) utilisées dans ce type de fabrication				
Fabrication chimique.	Production de la matière première de départ de la substance active.	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé.	Production de (des) l'intermédiaire(s).	Isolement et purification.	Traitements physiques et conditionnement.
Les substances actives issues de sources animales.	Collecte d'organes, de liquides ou de tissus.	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire.	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé.	Isolement et purification.	Traitements physiques et conditionnement.
Les substances actives extraites de sources végétales.	Collecte des végétaux.	Découpe et extraction(s) initiales.	Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé.	Isolement et purification.	Traitements physiques et conditionnement.
Extraits de plantes utilisés comme substance active.	Collecte des plantes.	Découpe et extraction(s) initiales.		Extraction supplémentaire.	Traitements physiques et conditionnement.
Les substances actives composés de plantes broyées ou pulvérisées.	Collecte des plantes et/ou culture et récolte.	Découpe/broyage.			Traitements physiques et conditionnement.
Biotechnologie: fermentation/culture cellulaire.	Constitution d'une banque de cellules souches et d'une banque de cellules de travail.	Entretien de la banque de cellules de travail.	Culture cellulaire et/ou fermentation.	Isolement et purification.	Traitements physiques et conditionnement.

- 2.32. Les principales responsabilités de l'unité qualité indépendante ne doivent pas être déléguées. Ces responsabilités doivent être définies par écrit et doivent inclure, notamment :
1. La libération ou le refus de toutes les substances actives. La libération ou le refus de tous les intermédiaires pour une utilisation hors du contrôle du fabricant.
 2. La mise en place d'un système de libération ou de refus des matières premières, des intermédiaires, des articles de conditionnement et d'étiquetage.
 3. La revue des dossiers de production de lot et des enregistrements du laboratoire de contrôle pour les étapes critiques du procédé, avant la libération des lots pour distribution.
 4. La vérification que les écarts critiques font l'objet d'une enquête et sont solutionnés.
 5. L'approbation de toutes les spécifications et des instructions de production dans le dossier maître.
 6. L'approbation de toutes les procédures qui ont un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives.
 7. La vérification que les audits internes (auto-inspections) sont bien réalisés.
 8. L'approbation des contrats de fabrication en sous-traitance des intermédiaires et des substances actives.
 9. L'approbation des modifications qui ont un impact potentiel sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives.
 10. La revue et l'approbation des protocoles et des rapports de validation.
 11. La vérification que les réclamations en rapport avec la qualité font l'objet d'une enquête et sont solutionnées.
 12. La vérification que des systèmes efficaces sont utilisés pour la maintenance et l'étalonnage des équipements critiques.
 13. La vérification que les matières sont contrôlées de manière appropriée et que les résultats sont enregistrés.
 14. La vérification que des données de stabilité permettent de justifier les dates de recontrôle ou de péremption et les conditions particulières de stockage des substances actives et/ou des intermédiaires si nécessaire.
 15. La réalisation de revues de qualité par produit (telles que définies au point 2.6).

2.4. Responsabilités des activités de production

Les responsabilités pour les activités de production doivent être définies par écrit et doivent inclure, notamment :

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

2.5. Audits internes (auto-inspections)

- 2.50. Afin de vérifier la conformité des substances actives aux principes de BPF, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé.

2.51. Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management de la société. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de façon opportune et efficace.

2.6. Revue de qualité produit

2.60. Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an et inclure au minimum :

- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives;
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies;
- une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant;
- une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques;
- une revue des résultats des études de stabilité;
- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité;
- une revue de l'efficacité des actions correctives.

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

3. Personnel

3.1. Qualification du personnel

3.10. La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et/ou une expérience appropriées.

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

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

3.2. Hygiène du personnel

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

3.21. Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.

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

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

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

3.3. Consultants

3.30. Les consultants des organismes de conseil pour la fabrication et le contrôle des intermédiaires et des substances actives doivent avoir acquis, par leur formation initiale, par leur formation complémentaire et par leur expérience, une qualification suffisante pour formuler des avis sur les sujets pour lesquels ils ont été retenus.

3.31. Le nom, l'adresse, les qualifications et la nature des prestations réalisées par ces consultants doivent être enregistrés.

4. Bâtiments et installations

4.1. Conception et construction

- 4.10. Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. Les installations doivent aussi être conçues pour réduire au minimum les risques de contamination. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour un intermédiaire ou une substance active, les installations doivent aussi être conçues pour limiter l'exposition à des contaminants microbiologiques indésirables, si nécessaire.
- 4.11. Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination.
- 4.12. Lorsque l'équipement lui-même (par exemple, les systèmes clos ou confinés) apporte de par sa conception une protection suffisante pour le produit, celui-ci peut être implanté à l'extérieur.
- 4.13. Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux et les installations doivent être conçus de manière à éviter les confusions ou la contamination.
- 4.14. Il doit exister des zones identifiées ou un autre système maîtrisé pour réaliser les activités suivantes :
- la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières entrantes en attendant leur libération ou leur refus ;
 - la quarantaine avant la libération ou le refus des intermédiaires et des substances actives ;
 - l'échantillonnage des intermédiaires et des substances actives ;
 - le stockage des matières refusées en attente de décision (par exemple, retour, retraitement ou destruction) ;
 - le stockage des matières libérées ;
 - les opérations de production ;
 - les opérations de conditionnement et d'étiquetage ;
 - les opérations de contrôle en laboratoire.
- 4.15. Des installations sanitaires propres et adaptées doivent être mises à disposition du personnel. Ces installations sanitaires doivent être équipées avec de l'eau froide et chaude, si nécessaire, du savon ou des détergents, des sèche-mains à air ou des essuie-mains à usage unique. Les installations sanitaires doivent être séparées des zones de fabrication tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent être mis à disposition, le cas échéant.
- 4.16. Les laboratoires et les opérations associées doivent être normalement séparés des zones de production. Certains laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les contrôles en cours de procédé, peuvent être situés dans les aires de production, dans la mesure où les opérations de production n'ont pas d'impact sur la précision des mesures réalisées au laboratoire et dans la mesure où les opérations de contrôle en laboratoire n'ont pas d'impact sur le procédé de production de l'intermédiaire ou de la substance active.

4.2. Utilités

- 4.20. Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles.
- 4.21. Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement.
- 4.22. Lorsque de l'air recyclé alimente les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.

- 4.23. La tuyauterie fixe doit être identifiée de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. La tuyauterie doit être implantée de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.
- 4.24. Les canalisations d'effluents doivent être de taille adaptée et munies d'un siphon ou d'un dispositif antiretour, le cas échéant.

4.3. Eau

- 4.30. Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son utilisation prévue.
- 4.31. En l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.
- 4.32. Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et/ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour la qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, pour le dénombrement des germes indésirables et/ou pour la concentration en endotoxines.
- 4.33. Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé avec des seuils d'action appropriés.
- 4.34. Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile prétend ou revendique qu'elle peut être utilisée dans un procédé ultérieur pour la fabrication d'un médicament (produit de santé) stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables et pour sa concentration en endotoxines.

4.4. Confinement

- 4.40. Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et/ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.
- 4.41. Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique, sont mises en œuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques), à moins que des procédures validées d'inactivation et/ou de nettoyage ne soient établies et suivies.
- 4.42. Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc., lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre.
- 4.43. Aucune activité de production (y compris les opérations de pesée, de broyage, de conditionnement) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques telles que les herbicides et les pesticides ne doit être réalisée dans les locaux, et/ou avec les équipements utilisés pour la production des substances actives. Le stockage et la manutention de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés de ceux des substances actives.

4.5. Éclairage

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

4.6. Eaux usées et rejets

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

4.7. Hygiène et entretien

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

- 4.71. Des procédures écrites doivent être établies, attribuant la responsabilité de l'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits utilisés pour le nettoyage des bâtiments et des installations.
- 4.72. Si nécessaire, des procédures écrites doivent également être établies pour l'utilisation des rodenticides, des insecticides, des fongicides, des produits de fumigation, des produits nettoyants et décontaminants adaptés à la prévention de la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement et d'étiquetage, des intermédiaires et des substances actives.

5. Équipements de fabrication

5.1. Conception et construction

- 5.10. Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur décontamination (si nécessaire) et à leur entretien.
- 5.11. Les équipements doivent être conçus de telle manière que les surfaces en contact avec les matières premières, les intermédiaires ou les substances actives n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.
- 5.12. Les équipements de production doivent être utilisés seulement à l'intérieur des limites opératoires de leur qualification.
- 5.13. Les équipements principaux (par exemple, les réacteurs, les réservoirs de stockage) et les tuyauteries fixes utilisés pour la production d'un intermédiaire ou d'une substance active doivent être identifiés de manière appropriée.
- 5.14. Aucune substance utilisée pour la mise en œuvre d'un équipement, telle que lubrifiant ou fluide caloporteur, ne doit entrer en contact avec les intermédiaires ou les substances actives si elle peut altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères. Tout écart à ce principe doit être évalué, afin de s'assurer qu'il ne porte pas préjudice à l'utilisation d'une matière. Chaque fois que cela est possible, des lubrifiants ou des huiles de qualité alimentaire doivent être utilisés.
- 5.15. Des équipements fermés ou confinés doivent être utilisés chaque fois que cela est nécessaire. Lorsqu'un équipement ouvert est utilisé, ou qu'un équipement est ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour réduire au minimum le risque de contamination.
- 5.16. Pour les équipements et les installations critiques, des plans doivent être disponibles et maintenus à jour (par exemple, plan de l'instrumentation et des utilités).

5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

- 5.20. Des procédures (incluant l'attribution des responsabilités) et un planning doivent être établis pour la maintenance préventive des équipements.
- 5.21. Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :
- l'attribution des responsabilités pour le nettoyage des équipements ;
 - le planning de nettoyage avec, si nécessaire, le planning de décontamination ;
 - une description complète des méthodes et des matières utilisées, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements ;
 - le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ;
 - les instructions pour l'élimination ou l'oblitération de l'identification du lot précédent ;
 - les instructions pour la protection des équipements propres contre la contamination avant leur utilisation ;
 - l'inspection de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si cela est réalisable ;
 - la détermination du temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du procédé et le nettoyage des équipements, le cas échéant.
- 5.22. Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés et, si nécessaire, décontaminés ou stérilisés afin de prévenir la contamination ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.

- 5.23. Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une campagne de production de lots successifs du même intermédiaire ou de la même substance active, l'équipement doit être nettoyé à intervalles appropriés pour prévenir l'accumulation et le report de contaminants (par exemple, des produits de dégradation ou un niveau indésirable de micro-organismes).
- 5.24. Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.
- 5.25. Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés.
- 5.26. Les équipements doivent être identifiés quant à leur contenu et leur statut de propreté par des moyens appropriés.

5.3. *Étalonnage*

- 5.30. Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi.
- 5.31. Les étalonnages des appareils doivent être réalisés en utilisant des standards de référence raccordés à des standards certifiés, s'ils existent.
- 5.32. Les enregistrements de ces étalonnages doivent être conservés.
- 5.33. Le statut d'étalonnage des équipements critiques doit être connu et vérifiable.
- 5.34. Les instruments non conformes à leurs critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.
- 5.35. Les écarts constatés aux critères d'étalonnage approuvés sur des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête, afin de déterminer s'ils ont pu avoir un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives fabriqués en utilisant ces instruments depuis leur dernier étalonnage conforme.

5.4. *Systèmes informatisés*

- 5.40. Les systèmes informatisés concernés par les BPF doivent être validés. L'importance et l'étendue de la validation dépendent de la diversité, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.
- 5.41. Une qualification d'installation et une qualification opérationnelle appropriées doivent apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des travaux qui leurs sont demandés.
- 5.42. Les logiciels du marché qui ont été qualifiés ne demandent pas le même niveau de vérification. Lorsqu'un système existant n'a pas été validé lors de son installation, une validation rétrospective peut être réalisée si la documentation appropriée est disponible.
- 5.43. Les systèmes informatisés doivent avoir des moyens de contrôle suffisants afin de prévenir tout accès ou toute modification de données sans autorisation. Des contrôles doivent exister pour éviter l'omission de données (par exemple, coupure du système et données non saisies). Toute modification effectuée sur les données doit être enregistrée et spécifier l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification et le moment où celle-ci a été effectuée.
- 5.44. Des procédures écrites doivent être disponibles pour l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.
- 5.45. En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.
- 5.46. Les incidents en rapport avec les systèmes informatisés qui pourraient affecter la qualité des intermédiaires ou des substances actives, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats des contrôles, doivent être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.
- 5.47. Les modifications d'un système informatisé doivent être réalisées selon une procédure de modification et doivent être formellement autorisées, documentées et testées. Des enregistrements de toutes les modifications doivent être conservés, y compris les modifications et les mises à jour réalisées sur les matériels et sur les logiciels ainsi que sur tout autre élément critique du système. Ces enregistrements doivent démontrer que le système est maintenu sous un statut validé.
- 5.48. Lorsque des pannes ou des défaillances du système peuvent entraîner une perte définitive des enregistrements, un système de sauvegarde doit être en place. Un moyen d'assurer la protection des données doit être en place pour tous les systèmes informatisés.
- 5.49. Les données peuvent être enregistrées par un second dispositif en plus du système informatisé.

6. Documentation et enregistrements

6.1. *Système documentaire et spécifications*

- 6.10. Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. De tels documents peuvent être sous forme papier ou électronique.
- 6.11. L'émission, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent être maîtrisés avec la conservation de l'historique des révisions.
- 6.12. Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés (par exemple, l'historique des rapports de développement, les rapports d'industrialisation, les rapports de transfert de technologie, les rapports de validation, l'enregistrement des formations, les dossiers de fabrication, de contrôle et de distribution). La durée de conservation de ces documents doit être spécifiée.
- 6.13. Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot.
- 6.14. Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine.
- 6.15. Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables.
- 6.16. Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme soit d'originaux ou de copies conformes, tels que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents d'origine. Lorsque des techniques de réduction telles que les microfilms ou l'enregistrement électronique sont utilisées, des équipements de restitution appropriés et des moyens de réalisation de copies sur support papier doivent être facilement accessibles.
- 6.17. Des spécifications doivent être établies et documentées pour les matières premières, les intermédiaires si nécessaire, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. De plus, des spécifications peuvent être nécessaires pour certaines autres matières, telles que les adjuvants de procédés, les garnitures/joints d'étanchéité, ou d'autres matières utilisées lors de la production des intermédiaires ou des substances actives qui pourraient avoir un impact critique sur leur qualité. Des critères d'acceptation doivent être établis et documentés pour les contrôles en cours de procédé.
- 6.18. Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées et sécurisées.

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

- 6.20. Les enregistrements de l'utilisation, du nettoyage, de la décontamination et/ou de la stérilisation et de l'entretien des principaux équipements doivent mentionner la date, l'heure (si nécessaire), le produit et le numéro de chaque lot fabriqué dans ces équipements, ainsi que la personne ayant réalisé le nettoyage ou l'entretien.
- 6.21. Lorsque des équipements sont dédiés à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active, alors les enregistrements individuels de l'utilisation des équipements ne sont pas nécessaires si la traçabilité de l'enchaînement des lots d'intermédiaire ou de la substance active est assurée. En cas d'utilisation d'équipements dédiés, les enregistrements de leur nettoyage, de leur entretien et de leur utilisation peuvent être intégrés aux dossiers de lots ou conservés séparément.

6.3. *Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage*

- 6.30. Des enregistrements doivent être conservés comprenant :
 - le nom du fabricant, l'identité et la quantité de chaque livraison pour chaque lot de matière première, d'intermédiaire ou d'article de conditionnement et d'étiquetage pour les

substances actives, le nom du fournisseur, le ou les numéros de contrôle du fournisseur, s'ils sont connus, ou tout autre numéro d'identification, le numéro attribué à la réception et la date de réception;

- les résultats de tous les contrôles et de toutes les vérifications effectuées, avec leurs conclusions;
- les enregistrements traçant l'utilisation des matières;
- la documentation de la vérification de la conformité à des spécifications établies pour les articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives;
- la décision définitive concernant les articles refusés: matières premières, intermédiaires, articles de conditionnement et d'étiquetage des substances actives.

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

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

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

6.41. Le dossier maître de production doit comprendre:

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

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

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

6.51. Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du produit, avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot final.

- 6.52. L'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :
- les dates et, le cas échéant, les horaires ;
 - l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sécheurs, les broyeurs, etc.) ;
 - l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
 - les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;
 - tout échantillonnage effectué ;
 - les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;
 - les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ;
 - les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ;
 - la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;
 - une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;
 - tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (lorsque cela est approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ;
 - les résultats des contrôles de libération.
- 6.53. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou les non-conformités aux spécifications d'un lot d'intermédiaire ou de substance active. L'enquête doit s'étendre aux autres lots qui pourraient être concernés par la non-conformité ou l'écart en question.

6.6. *Enregistrements des contrôles de laboratoire*

- 6.60. Les enregistrements des contrôles de laboratoire doivent contenir toutes les données issues de tous les contrôles réalisés pour s'assurer de la conformité aux spécifications et aux normes, y compris les examens et les dosages, comme suit :
- une description des échantillons réceptionnés pour les contrôles, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon et, si nécessaire, la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été réceptionné pour le contrôle ;
 - l'énoncé ou la référence de chaque méthode de contrôle utilisée ;
 - un relevé du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque contrôle tel que décrit dans la méthode ; les données ou la référence de la préparation et du contrôle des standards de référence, des réactifs et des solutions de référence ;
 - un enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque contrôle, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoire, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot spécifiquement contrôlés ;
 - un enregistrement de tous les calculs réalisés au cours du contrôle, où sont notamment indiqués les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
 - un état de tous les résultats des contrôles et de leur comparaison aux critères d'acceptation établis ;
 - la signature de la personne qui a effectué chaque contrôle avec la date de réalisation ;
 - la date et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et ont été revus pour leur exactitude et leur conformité aux normes établies.
- 6.61. Des enregistrements complets doivent également être conservés pour :
- toute modification apportée à une méthode analytique établie ;
 - l'étalonnage périodique des instruments de laboratoire, des appareils, des sondes et des appareils d'enregistrement ;
 - tous les essais de stabilité effectués sur les substances actives ;
 - toutes les investigations réalisées sur les non-conformités aux spécifications.

6.7. *Revue des dossiers de production de lot*

- 6.70. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la revue et l'approbation des dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots, y compris pour le conditionnement et l'étiquetage, afin de déterminer la conformité de l'intermédiaire ou de la substance active aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot.
- 6.71. Pour les étapes critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots doivent être revus et approuvés par l'unité qualité, avant la libération ou la distribution de chaque lot de substance active. Pour les étapes non critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle des lots en laboratoire peuvent être revus par le personnel qualifié de production, ou par d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité qualité.
- 6.72. Tout rapport relatif à un écart, une enquête ou une non-conformité aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot ne soit libéré.
- 6.73. L'unité qualité peut déléguer à l'unité de production la responsabilité et l'autorité pour libérer les intermédiaires, excepté pour ceux qui sont expédiés hors du contrôle du fabricant.

7. **Gestion des matières**

7.1. *Maîtrise globale*

- 7.10. Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des matières.
- 7.11. Les fabricants d'intermédiaires et/ou de substances actives doivent disposer d'un système d'évaluation des fournisseurs de matières critiques.
- 7.12. Les matières doivent être achetées, selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur ou des fournisseurs approuvés par l'unité qualité.
- 7.13. Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus du fabricant d'intermédiaire et/ou de substance active.
- 7.14. Le changement de la source d'approvisionnement d'une matière première critique doit être traité selon le chapitre 13, Maîtrise des modifications.

7.2. *Réception et quarantaine*

- 7.20. Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées, si nécessaire, et libérées pour utilisation.
- 7.21. Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, contrôlées, si nécessaire, et libérées. Des procédures doivent être disponibles pour éviter toute erreur de déchargement des matières réceptionnées dans les stocks existants.
- 7.22. Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :
- un certificat de lavage ;
 - le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
 - un audit du fournisseur.
- 7.23. Les réservoirs de stockage et leurs collecteurs associés, leurs lignes de remplissage et de soutirage doivent être identifiés de manière appropriée.
- 7.24. Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant ou ensemble de contenants de matière. Ce numéro doit être utilisé lors de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.

7.3. Échantillonnage et contrôle des matières entrant en production

- 7.30. Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point 7.32. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.
- 7.31. L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, *a minima*, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.
- 7.32. Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée.
- 7.33. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.
- 7.34. L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.
- 7.35. Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

7.4. Stockage

- 7.40. Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.
- 7.41. Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.
- 7.42. Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.
- 7.43. Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.
- 7.44. Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication.

7.5. Réévaluation

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

8. Production et contrôles en cours de procédé

8.1. Opérations de production

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

- 8.11. Lorsqu'une matière est fractionnée pour une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le contenant qui reçoit la matière doit être adapté et identifié de telle sorte que les informations suivantes soient disponibles:
- le nom de la matière et/ou le code de l'article;
 - le numéro de réception ou de contrôle;
 - le poids ou la mesure de la matière dans le nouveau contenant;
 - la date de réévaluation ou de recontrôle, si nécessaire.
- 8.12. Les opérations critiques de pesée, de mesure ou de fractionnement doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant leur utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier de lot pour l'intermédiaire ou la substance active prévu(e).
- 8.13. Toutes les autres activités critiques doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent.
- 8.14. Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés.
- 8.15. Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.
- 8.16. Le statut d'utilisation des principaux équipements doit être indiqué, soit directement sur chacun d'entre eux, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de contrôle informatisés, ou par d'autres moyens.
- 8.17. Les matières à retraiter de façon standard ou spécifique doivent être gérées de manière à éviter toute utilisation non autorisée.

8.2. Durées limites

- 8.20. Lorsque des durées limites sont fixées dans les instructions du dossier maître de production comme indiqué au point 6.41, ces durées limites doivent être respectées pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives. Les écarts doivent être documentés et évalués. Les durées limites peuvent être inadéquates lorsque le procédé vise à atteindre une valeur cible (par exemple, lors d'un ajustement de pH, lors d'une hydrogénation ou lors d'un séchage avec une spécification prédéterminée), car la fin des réactions ou des étapes de procédé est déterminée par des échantillonnages et des contrôles en cours de procédé.
- 8.21. Les intermédiaires conservés pour être utilisés dans des procédés ultérieurs doivent être stockés dans des conditions appropriées qui maintiennent leur aptitude à l'utilisation.

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

- 8.30. Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.
- 8.31. Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriquée, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).
- 8.32. Les contrôles en cours de procédé critiques (et les suivis de procédé critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité.
- 8.33. Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité, ou les unités qualité. Tous les contrôles et les résultats doivent être complètement documentés comme une partie intégrante du dossier de lot.

- 8.34. Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage pour les matières, les intermédiaires et les substances actives en cours de procédé. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.
- 8.35. L'échantillonnage en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour prévenir la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.
- 8.36. Des enquêtes sur les non-conformités aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé qui sont réalisés dans le but de surveiller et/ou d'ajuster le procédé.

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

- 8.40. Dans le cadre de ce document, le mélange est défini comme le procédé combinant des matières à l'intérieur des mêmes spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Le mélange en cours de procédé de fractions d'un même lot (par exemple, la récupération de plusieurs charges d'essoreuse à partir d'un seul lot de cristallisation), ou la combinaison des fractions de plusieurs lots pour un traitement ultérieur, est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme un mélange.
- 8.41. Des lots non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but de répondre aux spécifications. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été contrôlé individuellement et trouvé conforme aux spécifications appropriées avant d'être mélangé.
- 8.42. Les opérations acceptables de mélange incluent notamment :
- le mélange de petits lots pour augmenter la taille de lot;
 - le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.
- 8.43. Les procédés de mélange doivent être correctement maîtrisés et documentés, et le lot issu du mélange doit être contrôlé pour sa conformité aux spécifications établies, si nécessaire.
- 8.44. Le dossier de lot du procédé de mélange doit permettre d'établir la traçabilité amont vers les lots individuels qui constituent le mélange.
- 8.45. Lorsque les caractéristiques physiques de la substance active sont critiques (par exemple, une substance active destinée à être utilisée dans des formes orales solides ou dans des suspensions), les opérations de mélange doivent être validées pour démontrer l'homogénéité des lots mélangés. La validation doit inclure le contrôle des caractéristiques critiques de la substance active (par exemple, sa répartition granulométrique, sa densité apparente et sa densité après tassement) qui peuvent être affectées par le procédé de mélange.
- 8.46. Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.
- 8.47. La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou queue de lot le plus ancien présent dans le mélange.

8.5. *Maîtrise de la contamination*

- 8.50. Un report de matière résiduelle sur les lots successifs d'un même intermédiaire ou d'une même substance active peut s'effectuer lorsqu'il existe un contrôle approprié. Les exemples incluent les résidus adhérents à la paroi d'un microniseur, la couche résiduelle de cristaux humides restant dans le bol d'uneessoreuse après vidange et la vidange incomplète des fluides ou des cristaux d'une cuve de fabrication après transfert de la matière vers l'étape suivante du procédé. De tels reports d'un lot sur l'autre ne doivent pas engendrer d'accumulation de produits de dégradation ou de contamination microbiologique, qui pourraient altérer défavorablement le profil d'impuretés établi de la substance active.

- 8.51. Les opérations de production doivent être réalisées de manière à prévenir la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières.
- 8.52. Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions doivent être prises pour éviter leur contamination.

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

9.1. Généralités

- 9.10. Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et/ou le contrôle, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et d'étiquetage.
- 9.11. Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas.
- 9.12. Des enregistrements doivent être conservés pour chaque livraison d'étiquettes et d'articles de conditionnement, indiquant la réception, l'examen ou le contrôle et s'ils ont été acceptés ou refusés.

9.2. Articles de conditionnement

- 9.20. Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.
- 9.21. Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.
- 9.22. Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés selon des procédures documentées et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

9.3. Émission et contrôle des étiquettes

- 9.30. L'accès au stock des étiquettes doit être limité au seul personnel autorisé.
- 9.31. Des procédures doivent être utilisées pour réconcilier les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées et pour évaluer les écarts trouvés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. De tels écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, approuvées par l'unité qualité.
- 9.32. Toutes les étiquettes excédentaires portant des numéros de lot, ou d'autres indications relatives au lot, doivent être détruites. Les étiquettes retournées doivent être conservées et stockées de manière à éviter tout mélange et à permettre une identification correcte.
- 9.33. Les étiquettes obsolètes et périmées doivent être détruites.
- 9.34. Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être contrôlés afin de s'assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot.
- 9.35. Les étiquettes imprimées émises pour un lot doivent être soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications du dossier maître de production. Les résultats de ces examens doivent être documentés.
- 9.36. Une étiquette imprimée représentative de celles utilisées doit être incluse dans le dossier de production de lot.

9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage

- 9.40. Il doit exister des procédures documentées conçues pour s'assurer que des articles de conditionnement et des étiquettes corrects sont utilisés.
- 9.41. Les opérations d'étiquetage doivent être étudiées pour prévenir les confusions. Il doit exister une séparation physique ou spatiale entre les opérations mettant en œuvre d'autres intermédiaires ou substances actives.

- 9.42. Les étiquettes utilisées sur les contenants d'intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d'identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active.
- 9.43. Lorsque l'intermédiaire, ou la substance active, est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l'adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l'étiquette. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et/ou sur le certificat d'analyse.
- 9.44. Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent être inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s'assurer que toutes les matières non nécessaires pour les opérations suivantes ont été retirées. Cette inspection doit être enregistrée dans les dossiers de production de lot, sur le registre de l'installation, ou sur un autre système de documentation.
- 9.45. Les intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés doivent être examinés afin de s'assurer que les contenants et les emballages ont un étiquetage correct. Cet examen doit faire partie de l'opération de conditionnement. Les résultats de cet examen doivent être enregistrés dans le dossier de production de lot ou de contrôle.
- 9.46. Les contenants d'intermédiaires ou de substances actives qui sont transportés hors du contrôle du fabricant doivent être scellés de telle manière que, si des dispositifs d'inviolabilité étaient rompus ou manquants, le destinataire soit alerté que leurs contenus peuvent avoir été altérés.

10. Stockage et distribution

10.1. Procédures d'entreposage

- 10.10. Des locaux doivent être disponibles pour le stockage de toutes les matières dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité maîtrisées, si nécessaire). Des enregistrements de ces conditions doivent être conservés lorsqu'elles sont critiques pour la conservation des caractéristiques des matières.
- 10.11. À moins qu'un système alternatif ne permette de prévenir l'utilisation accidentelle ou non autorisée des matières en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées, des zones séparées doivent être affectées pour leur stockage temporaire jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur future utilisation.

10.2. Procédures de distribution

- 10.20. Les substances actives et les intermédiaires doivent être libérés pour distribution à des tiers seulement après leur libération par l'unité qualité. Les substances actives et les intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine vers une autre unité sous contrôle de la société, lorsque cela est autorisé par l'unité qualité et si des contrôles et une documentation appropriés sont en place.
- 10.21. Les substances actives et les intermédiaires doivent être transportés dans des conditions qui n'altèrent pas leur qualité.
- 10.22. Les conditions spéciales de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un intermédiaire doivent être indiquées sur l'étiquette.
- 10.23. Le fabricant doit s'assurer que le contractant pour le transport des substances actives ou des intermédiaires connaît et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.
- 10.24. Un système doit être en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et/ou de substance active distribué pour permettre son rappel.

11. Contrôles en laboratoire

11.1. Généralités sur les contrôles

- 11.10. L'unité qualité indépendante doit disposer d'installations de laboratoire suffisantes.
- 11.11. Il doit y avoir des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières, ainsi que l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Les enregistrements de laboratoire doivent être tenus en conformité avec le point 6.6.

- 11.12. Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondés et appropriés pour assurer que les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage sont conformes à des standards établis de qualité et/ou de pureté. Les spécifications et les procédures de contrôle doivent être cohérentes avec celles contenues dans les dossiers réglementaires d'enregistrement. Il peut exister des spécifications supplémentaires à celles contenues dans ces dossiers. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle, y compris leur modification, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée et être revus et approuvés par l'unité qualité.
- 11.13. Les spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels). Lorsque la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des seuils d'action appropriés doivent être établis et suivis pour le dénombrement des germes totaux et des germes indésirables. Lorsque la substance active a une spécification pour les endotoxines, des seuils d'actions appropriés doivent être établis et suivis.
- 11.14. Les contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés au moment de leur réalisation. Toute déviation aux procédures décrites ci-dessus doit être documentée et expliquée.
- 11.15. Tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et/ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée.
- 11.16. Les réactifs et les solutions de référence doivent être préparés et étiquetés selon des procédures écrites. Des dates limites d'utilisation doivent s'appliquer si nécessaire aux réactifs d'analyse et aux solutions de référence.
- 11.17. Des substances de référence primaires doivent être obtenues si nécessaire pour la fabrication des substances actives. L'origine de chaque substance de référence primaire doit être documentée. Des enregistrements doivent être tenus pour le stockage et l'utilisation de chaque substance de référence primaire selon les recommandations du fournisseur. Les substances de référence primaires obtenues auprès d'une source officiellement reconnue sont normalement utilisées sans contrôle si elles sont stockées dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.
- 11.18. Lorsqu'une substance de référence primaire n'est pas disponible auprès d'une source officiellement reconnue, une substance étalon primaire interne peut être établie. Des contrôles appropriés doivent être réalisés afin d'établir complètement l'identité et la pureté de cette substance. Une documentation appropriée de ces contrôles doit être conservée.
- 11.19. Les substances de référence secondaires doivent être convenablement préparées, identifiées, contrôlées, approuvées et stockées. L'aptitude de chaque lot de substance de référence secondaire à utiliser doit être déterminée avant sa première utilisation, par comparaison avec la substance de référence primaire. Chaque lot de substance de référence secondaire doit être périodiquement requalifié selon un protocole écrit.

11.2. *Contrôles des intermédiaires et des substances actives*

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

- 11.22. Le profil d'impuretés doit être comparé, à intervalles appropriés, à celui décrit dans le dossier réglementaire d'enregistrement, ou comparé aux données historiques, afin de détecter tout changement sur la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements ou du procédé de production.
- 11.23. Des contrôles microbiologiques appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsqu'une qualité microbiologique est spécifiée.

11.3. *Validation des méthodes analytiques.* – Voir chapitre 12

11.4. *Certificats d'analyse*

- 11.40. Sur demande, des certificats d'analyse authentiques doivent être émis pour chaque lot d'intermédiaire ou de substance active.
- 11.41. Le certificat d'analyse doit indiquer le nom de l'intermédiaire ou de la substance active, avec si nécessaire sa qualité, son numéro de lot et sa date de libération. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et/ou sur le certificat d'analyse.
- 11.42. Le certificat d'analyse doit mentionner chaque contrôle réalisé conformément aux exigences réglementaires ou à celles du client, avec les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats sont numériques).
- 11.43. Les certificats d'analyse doivent être datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité et doivent mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque les analyses ont été réalisées par une entreprise qui reconditionne ou qui retraite les intermédiaires ou les substances actives, le certificat d'analyse doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de cette entreprise et faire référence au nom du fabricant d'origine.
- 11.44. Lorsque de nouveaux certificats d'analyse sont émis par ou pour le compte d'entreprises qui reconditionnent/retraitent les substances actives, d'agents ou de courtiers, ces certificats doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a réalisé l'analyse. Ils doivent également faire référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine ainsi qu'au certificat d'origine du lot, dont une copie doit être jointe.

11.5. *Surveillance de la stabilité des substances actives*

- 11.50. Un programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des substances actives, et les résultats doivent être utilisés pour confirmer les conditions de stockage appropriées, les dates de péremption ou de recontrôle.
- 11.51. Les méthodes utilisées pour les contrôles de stabilité doivent être validées et doivent être indicatrices de la stabilité.
- 11.52. Les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être stockés dans des contenants qui simulent le contenant commercialisé. Par exemple, si la substance active est commercialisée en sacs à l'intérieur de fûts en fibres, les échantillons peuvent être conditionnés dans des sacs de la même matière et dans des fûts de taille réduite en matière similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.
- 11.53. Normalement, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Cependant, lorsque des données issues d'études précédentes montrent que la substance active est présumée stable pendant au moins deux années, moins de trois lots peuvent être utilisés.
- 11.50. Par la suite, au moins un lot par an de la substance active fabriquée (à moins qu'aucun lot n'ait été produit dans l'année) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité et contrôlé au moins annuellement pour confirmer la stabilité.
- 11.54. Pour les substances actives à faible durée de conservation, des contrôles doivent être faits plus fréquemment. Par exemple, pour celles d'origine biologique ou issues des biotechnologies, et pour les autres substances actives à durée de conservation inférieure ou égale à

un an, les échantillons utilisés pour le contrôle de stabilité doivent être prélevés et contrôlés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalle trimestriel. Lorsque les données existantes confirment que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, l'élimination de contrôles à des intervalles spécifiques peut être envisagée (par exemple, le contrôle à neuf mois).

- 11.55. Le cas échéant, les conditions de stockage pour les contrôles de stabilité doivent être cohérentes avec les guides ICH sur la stabilité.

11.6. *Dates de péremption et de recontrôle*

- 11.60. Lorsqu'un intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, et qu'une date de péremption ou une date de recontrôle lui est attribuée, les informations sur lesquelles est basée la stabilité doivent être disponibles (par exemple, données publiées, résultats des contrôles).
- 11.61. Une date de péremption ou de recontrôle pour une substance active doit être fondée sur l'évaluation des données issues des études de stabilité. La pratique courante est d'utiliser une date de recontrôle et non pas une date de péremption.
- 11.62. Les premières dates de péremption ou de recontrôle des substances actives peuvent être basées sur des lots de taille pilote lorsque (1) les lots pilotes sont fabriqués avec un procédé et des procédures qui simulent le procédé définitif qui sera utilisé pour les lots commerciaux et que (2) la qualité de la substance active est représentative de celle qui sera obtenue à échelle commerciale.
- 11.63. Un échantillon représentatif doit être prélevé avec l'objectif de réaliser un recontrôle.

11.7. *Échantillothèque*

- 11.70. Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non de futurs contrôles de stabilité.
- 11.71. Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.
- 11.72. L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.

12. **Validation**

12.1. *Politique de validation*

- 12.10. La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Cela inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.
- 12.11. Les paramètres/caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Cela doit inclure :
- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
 - l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
 - la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.
- 12.12. La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

12.2. *Documentation de la validation*

- 12.20. Un protocole de validation écrit, qui spécifie la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite, doit être établi. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées.
- 12.21. Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre de procédés à réaliser.
- 12.22. Un rapport de validation qui renvoie au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et tirant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.
- 12.23. Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée.

12.3. *Qualification*

- 12.30. Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :
- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
 - la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et/ou aux exigences des utilisateurs ;
 - la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
 - la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble, peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

12.4. *Approches de la validation des procédés*

- 12.40. La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.
- 12.41. Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.
- 12.42. La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.
- 12.43. La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.
- 12.44. Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active, suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production. La validation rétrospective peut être utilisée lorsque :
- les caractéristiques de qualité critiques de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
 - les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;

- il n'y a pas eu de défaut critique du procédé, ou du produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes des équipements sans rapport avec leur aptitude à être utilisés pour ce procédé;
- des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante.

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

12.5. *Programme de validation des procédés*

- 12.50. Le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.
- 12.51. Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.
- 12.52. La validation des procédés doit confirmer que le profil d'impuretés de chacune des substances actives est compris dans les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou meilleur que celui des données historiques et, le cas échéant, que le profil déterminé lors des études de développement ou sur les lots utilisés pour les études clés toxicologiques et cliniques.

12.6. *Revue périodique des systèmes validés*

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

12.7. *Validation des nettoyages*

- 12.70. Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation des nettoyages doit être orientée vers les situations ou vers les procédés dans lesquels la contamination ou l'accumulation de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active. Par exemple, aux premiers stades de la production, il peut ne pas être nécessaire de valider les procédures de nettoyage des équipements lorsque les résidus sont éliminés lors des étapes ultérieures de purification.
- 12.71. La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels des équipements. Lorsque diverses substances actives ou intermédiaires sont fabriqués dans les mêmes équipements et que ces équipements sont nettoyés par le même procédé, un intermédiaire ou une substance active représentatif peut être sélectionné pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit être basée sur la solubilité et la difficulté de nettoyage, ainsi que sur le calcul des limites de résidus basées sur l'activité, la toxicité et la stabilité.
- 12.72. Le protocole de validation d'un nettoyage doit décrire les équipements à nettoyer, les procédures, les matières, les niveaux acceptables de nettoyage, les paramètres à surveiller et à contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également indiquer la nature des échantillons à prélever et comment ils sont collectés et étiquetés.
- 12.73. L'échantillonnage doit inclure l'essuyage, le rinçage ou des méthodes alternatives (par exemple, l'extraction directe), si nécessaire, afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de résidus sur les surfaces des équipements après

leur nettoyage. L'échantillonnage par essuyage peut être difficile à réaliser lorsque les surfaces en contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles de par la conception des équipements et/ou des limites du procédé (par exemple, la surface interne des conduites et des tuyauteries de transfert, les cuves des réacteurs avec de petits orifices ou utilisant des matières toxiques, les petits matériels intriqués tels que les microniseurs et les microfluidiseurs).

- 12.74. Des méthodes analytiques validées ayant la sensibilité nécessaire pour détecter les résidus ou les contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable établi pour chaque résidu ou contaminant. Le niveau de récupération réalisable avec la méthode doit être déterminé. Les limites de résidus doivent être raisonnables, réalisables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nuisible à la santé. Les limites peuvent être établies sur la base de la connaissance de l'activité minimale, pharmacologique, toxicologique ou physiologique de la substance active ou de son composant le plus nuisible pour la santé.
- 12.75. Les études de nettoyage/décontamination doivent aborder la contamination microbiologique et en endotoxines pour les procédés pour lesquels il est nécessaire de réduire la charge microbiologique totale ou la teneur en endotoxines de la substance active, ou pour d'autres procédés concernés par une telle contamination (par exemple, les substances actives non stériles utilisées pour la fabrication de médicaments stériles).
- 12.76. Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à intervalles appropriés après leur validation, pour s'assurer que de telles procédures sont efficaces lors de leur utilisation en production de routine. La propreté des équipements peut être surveillée par des contrôles analytiques et un examen visuel, lorsque cela est réalisable. Une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par un échantillonnage et/ou une analyse.

12.8. *Validation des méthodes analytiques*

- 12.80. Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit incluse dans la pharmacopée appropriée ou dans un autre standard de référence reconnu. La pertinence de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.
- 12.81. Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.
- 12.82. La qualification appropriée des appareils d'analyse doit être prise en compte avant de débiter la validation des méthodes analytiques.
- 12.83. Les enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

13. **Maîtrise des modifications**

- 13.10. Un système de maîtrise des modifications formalisé doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives.
- 13.11. Des procédures écrites doivent permettre l'identification, la documentation, une revue appropriée et l'approbation des modifications réalisées sur les matières premières, les spécifications, les méthodes analytiques, les locaux, les systèmes supports, les équipements (y compris le matériel informatique), les étapes des procédés, les articles de conditionnement et d'étiquetage et les logiciels informatiques.
- 13.12. Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées et être revue et approuvée par l'unité qualité.
- 13.13. L'impact potentiel des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et les effets qu'elles peuvent avoir sur le

procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quels contrôles complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.

- 13.14. Lors de la mise en œuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les documents concernés par ces modifications ont été révisés.
- 13.15. Après la mise en œuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou contrôlés après cette modification doit être effectuée.
- 13.16. La possibilité que des modifications critiques affectent les dates de recontrôle ou de péremption établies doit être évaluée. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent être placés sous un programme de stabilité accéléré et/ou peuvent être ajoutés au programme de surveillance de la stabilité.
- 13.17. Les fabricants des médicaments existants doivent être prévenus des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

14. Refus et réutilisation des matières

14.1. Refus

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

14.2. Retraitement standard

- 14.20. Introduire en amont de leur procédé un intermédiaire ou une substance active, même s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, pour le retraiter en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi, est généralement considéré comme acceptable. Cependant, si un tel retraitement est réalisé pour la majorité des lots, il doit alors faire partie intégrante du procédé de fabrication standard.
- 14.21. La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est incomplète est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication. Cela n'est pas considéré comme un retraitement standard.
- 14.22. L'introduction d'une matière n'ayant pas réagi en amont dans le procédé et la répétition d'une réaction chimique est considérée comme un retraitement standard, à moins que cela ne fasse partie du procédé établi. Un tel retraitement doit être précédé d'une évaluation précise, afin d'assurer que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'en sera pas défavorablement affectée, du fait d'une possible formation de sous-produits ou de matières ayant trop réagi.

14.3. Retraitement spécifique

- 14.30. Avant de prendre la décision de retraiter spécifiquement les lots non conformes aux normes ou aux spécifications établies, une enquête sur les causes de la non-conformité doit être réalisée.
- 14.31. Les lots qui ont été retraités de manière spécifique doivent être soumis à une évaluation appropriée, à des contrôles, à des tests de stabilité si cela est justifié, accompagnés d'une documentation qui montre que les lots retraités de manière spécifique sont de qualité équivalente à ceux produits par le procédé original. La validation simultanée est souvent une approche adaptée aux procédés de retraitement spécifique. Cela permet d'avoir un protocole qui définit le procédé de retraitement spécifique, la façon dont il doit être mis en œuvre, et les résultats attendus. S'il n'y a qu'un seul lot à retraiter de manière spécifique, un rapport doit alors être rédigé et le lot ne doit être libéré que s'il a été jugé acceptable.
- 14.32. Des procédures doivent prévoir de comparer le profil d'impuretés de chaque lot retraité de manière spécifique avec celui des lots fabriqués par le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques de routine sont inappropriées pour caractériser le lot retraité de manière spécifique, des méthodes supplémentaires doivent être utilisées.

14.4. *Récupération des matières et des solvants*

- 14.40. La récupération (par exemple à partir des jus mères ou des filtrats) de réactifs, d'intermédiaires, ou de substance active, est considérée comme acceptable, dès lors que des procédures approuvées existent pour la récupération de ces matières et que les matières récupérées sont conformes à des spécifications appropriées à leur utilisation prévue.
- 14.41. Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents dans la mesure où les procédures de récupération sont maîtrisées et surveillées afin de s'assurer que les solvants sont conformes à des normes appropriées avant leur réutilisation ou leur mélange avec d'autres matières approuvées.
- 14.42. Les solvants et les réactifs récupérés peuvent être mélangés aux solvants et aux réactifs neufs si des contrôles appropriés ont montré qu'ils peuvent être utilisés dans tous les procédés de fabrication dans lesquels ils peuvent intervenir.
- 14.43. L'utilisation de solvants récupérés, des jus mères et des autres matières récupérées doit être documentée de manière appropriée.

14.5. *Retours*

- 14.50. Les intermédiaires et les substances actives retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.
- 14.51. Si les conditions dans lesquelles les intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou transportés avant ou pendant leur retour, ou, si l'aspect des contenants font douter de leur qualité, les intermédiaires ou substances actives retournés doivent être retraités de manière standard ou spécifique ou bien détruits si nécessaire.
- 14.52. Des enregistrements relatifs aux intermédiaires et aux substances actives retournés doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit inclure :
- le nom et l'adresse du consignataire;
 - les numéros des lots d'intermédiaires ou de substances actives retournés avec la quantité retournée;
 - la raison du retour;
 - l'utilisation ou la destruction des intermédiaires ou des substances actives retournés.

15. **Réclamations et rappels**

- 15.10. Toutes les réclamations relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite.
- 15.11. Les enregistrements des réclamations doivent inclure :
- le nom et l'adresse du plaignant;
 - le nom (et, si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation;
 - la nature de la réclamation (avec le nom et le numéro de lot de l'intermédiaire ou de la substance active);
 - la date de réception de la réclamation;
 - la mesure prise dès la réception de la réclamation (avec la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure);
 - toute mesure de suivi prise;
 - la réponse faite à l'auteur de la réclamation (avec la date d'envoi de la réponse);
 - la décision définitive prise pour le lot d'intermédiaire ou de substance active.
- 15.12. Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en œuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaire immédiates.
- 15.13. Il doit exister une procédure écrite qui définit les circonstances dans lesquelles le rappel d'un intermédiaire ou d'une substance active doit être envisagé.
- 15.14. La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et comment la matière rappelée doit être traitée.
- 15.15. Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales et nationales et/ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés.

16. Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)

- 16.10. Tous les fabricants sous contrat (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ces bonnes pratiques. Un soin particulier doit être apporté à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.
- 16.11. Les fabricants sous contrat (incluant les laboratoires) doivent être évalués par le donneur d'ordre afin de s'assurer de la conformité aux BPF des opérations spécifiques qui sont réalisées sur les sites des contractants.
- 16.12. Il doit exister un contrat écrit et approuvé, ou un agrément formel entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit en détail les responsabilités relatives au respect des BPF, y compris les mesures de qualité, de chaque partie.
- 16.13. Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de réaliser un audit de conformité aux BPF des installations du contractant.
- 16.14. Lorsque la sous-traitance est permise, le contractant ne doit transférer à une tierce partie aucun des travaux qui lui ont été confiés sous contrat, sans une évaluation et une approbation préalable de ces dispositions par le donneur d'ordre.
- 16.15. Les enregistrements des fabrications et des contrôles de laboratoire doivent être conservés sur le site où les activités sont réalisées et être facilement disponibles.
- 16.16. Les modifications de procédé, d'équipement, de méthodes de contrôle, de spécifications ou d'autres exigences contractuelles, ne doivent pas être faites sans que le donneur d'ordre en soit informé et approuve ces modifications.

17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs

17.1. *Domaine d'application*

- 17.10. Ce chapitre s'applique à toute partie autre que le fabricant d'origine qui peut faire le commerce et/ou devenir propriétaire, reconditionner, réétiqueter, manipuler, distribuer ou stocker une substance active ou un intermédiaire.
- 17.11. Tous les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent se conformer aux BPF définies dans ces bonnes pratiques.

17.2. *Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués*

- 17.20. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent maintenir une traçabilité complète des substances actives et des intermédiaires qu'ils distribuent. Les documents qui doivent être conservés et disponibles incluent :
- l'identité du fabricant d'origine ;
 - l'adresse du fabricant d'origine ;
 - les ordres d'achat ;
 - les connaissements (la documentation de transport) ;
 - les documents de réception ;
 - le nom ou la dénomination de la substance active ou de l'intermédiaire ;
 - le numéro de lot du fabricant ;
 - les documents de transport et de distribution ;
 - tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine ;
 - les dates de péremption ou de recontrôle.

17.3. *Management de la qualité*

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

17.4. *Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires*

- 17.40. Le reconditionnement, le réétiquetage et la détention des substances actives et des intermédiaires doivent être réalisés conformément aux BPF, telles que stipulées dans ces bonnes pratiques, afin d'éviter les confusions et la perte d'identité ou de pureté des substances actives ou des intermédiaires.

- 17.41. Le reconditionnement doit être réalisé dans des conditions environnementales appropriées afin d'éviter la contamination et la contamination croisée.

17.5. *Stabilité*

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

17.6. *Transmission de l'information*

- 17.60. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent transmettre au client toutes les informations relatives à la qualité et à la réglementation qui leur sont communiquées par le fabricant de substance active ou d'intermédiaire, et transmettre celles qui leur sont communiquées par le client au fabricant de substance active ou d'intermédiaire.
- 17.61. L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le reconditionneur ou le réétiqueteur qui fournit la substance active ou l'intermédiaire au client doit lui communiquer le nom du fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire d'origine et le (ou les) numéro(s) du (ou des) lot(s) fourni(s).
- 17.62. L'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire à la demande des autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés, selon le lien juridique qui existe entre les agents autorisés et le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire. (Dans ce contexte « autorisés » signifie autorisés par le fabricant).
- 17.63. Les exigences du point 11.4, spécifiques aux certificats d'analyse, doivent être respectées.

17.7. *Traitement des réclamations et des rappels*

- 17.70. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver les enregistrements des réclamations et des rappels, tel qu'indiqué dans le chapitre 15, pour toutes les réclamations et tous les rappels portés à leur connaissance.
- 17.71. Lorsque la situation le justifie, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent examiner la réclamation avec le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, afin de déterminer si une action supplémentaire doit être engagée, soit auprès des autres clients qui ont reçu cette substance active ou cet intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit auprès des deux. Une enquête sur la cause de la réclamation ou du rappel doit être menée et documentée par la partie appropriée.
- 17.72. Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, l'enregistrement conservé par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doit inclure toute réponse reçue du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire (comprenant la date et les renseignements communiqués).

17.8. *Traitement des retours*

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

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

18.1. *Généralités*

- 18.10. Le chapitre 18 a pour but d'aborder les contrôles spécifiques des substances actives ou des intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation, utilisant des organismes naturels ou recombinants, et qui n'ont pas été pris en compte de manière adaptée dans les précédents chapitres. Il n'a pas pour objectif d'être un chapitre autonome. En général, les principes des BPF des autres chapitres de ce document s'appliquent. Il faut noter que les principes de la fermentation dans les procédés « classiques » pour la production de petites

molécules et dans les procédés utilisant les organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et/ou de polypeptides sont les mêmes, bien que le niveau de contrôle diffère. Lorsque cela est pertinent, ce chapitre mentionnera ces différences. En général, le niveau de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour la production de protéines et de polypeptides est plus élevé que celui des procédés de fermentation classiques.

- 18.11. Le terme « procédé biotechnologique » (biotech) se rapporte à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été générés ou modifiés par la technique de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes ou par une autre technologie, afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par des procédés de biotechnologie sont normalement composées de substances de haut poids moléculaire, telles que les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des dispositions spécifiques sont données dans ce chapitre. Certaines substances actives de bas poids moléculaire, telles que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines, et les hydrates de carbone, peuvent également être produites par la technique de l'ADN recombinant. Le niveau de contrôle pour ces familles de substances actives est similaire à celui de la fermentation classique.
- 18.12. Le terme « fermentation classique » se rapporte aux procédés utilisant des micro-organismes existants dans la nature et/ou modifiés par des méthodes conventionnelles (par exemple, l'irradiation ou la mutagenèse chimique) afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par « fermentation classique » sont normalement des produits de bas poids moléculaire tels que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines et les hydrates de carbone.
- 18.13. La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en œuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. Il faut noter qu'il peut y avoir des étapes supplémentaires du procédé telles que des modifications physico-chimiques, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et/ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires.
- 18.14. Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et/ou de la substance active. Bien que les dispositions ne débutent qu'à l'étape de culture/fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la création d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles appropriés de procédé. Ces dispositions couvrent la culture/fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule.
- 18.15. Des équipements et des contrôles d'environnement appropriés doivent être utilisés pour minimiser le risque de contamination. Les critères d'acceptation pour la qualité de l'environnement et la fréquence des contrôles doivent dépendre de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, fermés ou confinés).
- 18.16. En général, les contrôles du procédé doivent prendre en compte :
- la maintenance de la banque de cellules de travail (si nécessaire);
 - l'inoculation et le développement corrects de la culture;
 - la maîtrise des paramètres critiques de fonctionnement pendant la fermentation/culture cellulaire;
 - la surveillance du procédé pendant la croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de cultures cellulaires) et la productivité si nécessaire;
 - les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants des milieux de culture, tout en protégeant l'intermédiaire ou la substance active de la contamination (particulièrement lorsqu'elle est de nature microbiologique) et d'une perte de qualité;
 - la surveillance de la biocharge et, si besoin est, du niveau d'endotoxines aux étapes appropriées de la production;
 - les aspects de sécurité virale tels que décrits dans le guide Q5A de l'ICH : Qualité des produits biotechnologiques - évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.

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

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

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

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

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

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

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

18.3. *Culture cellulaire/fermentation*

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

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

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

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

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

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

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

18.37. Les enregistrements des cas de contamination doivent être conservés.

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

18.4. *Récolte, isolement et purification*

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

- 18.41. Les procédures de récolte et de purification qui éliminent ou inactivent l'organisme producteur, les débris cellulaires, les composants des milieux (tout en minimisant la dégradation, la contamination et la perte de qualité), doivent être adaptées afin de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante.
- 18.42. Tous les équipements doivent être convenablement nettoyés et, si nécessaire, décontaminés après utilisation. Des lots multiples peuvent être produits successivement sans nettoyage lorsque la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.
- 18.43. Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification doit être réalisée dans des conditions environnementales aptes à préserver la qualité du produit.
- 18.44. Des précautions supplémentaires, telles que l'utilisation de résines chromatographiques dédiées ou des contrôles supplémentaires, peuvent s'avérer nécessaires lorsque les équipements sont utilisés pour des produits multiples.

18.5. *Étapes d'élimination/d'inactivation virale*

- 18.50. Pour une information plus spécifique il convient de se référer au guide Q5A de l'ICH, Qualité des produits biotechnologiques - évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.
- 18.51. Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes critiques pour certains procédés et doivent être réalisées dans les limites de leurs paramètres validés.
- 18.52. Des précautions appropriées doivent être prises pour prévenir une contamination virale potentielle depuis les étapes précédant jusqu'à celles suivant les étapes d'élimination/d'inactivation virale. C'est pourquoi, les procédés en milieu ouvert doivent être réalisés dans des zones qui sont séparées des autres procédés et qui ont des unités de traitement d'air séparées.
- 18.53. Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Cependant, si le même équipement doit être utilisé, il doit être nettoyé et décontaminé de manière appropriée avant réutilisation. Des précautions particulières doivent être prises afin de prévenir le report potentiel de virus (par exemple par l'équipement ou par l'environnement) provenant des étapes précédentes.

19. **Substances actives utilisées en essais cliniques**

19.1. *Généralités*

- 19.10. Les contrôles décrits dans les chapitres précédents de ces bonnes pratiques ne sont pas tous appropriés pour la fabrication d'une nouvelle substance active utilisée en recherche lors de sa phase de développement. Le chapitre 19 prévoit des dispositions uniquement utilisables dans ces circonstances.
- 19.11. Les contrôles utilisés dans la fabrication d'une substance active utilisée en essais cliniques doivent être cohérents avec l'étape de développement du médicament incorporant la substance active. Le procédé et les procédures de contrôle doivent être flexibles, de manière à répondre aux modifications au fur et à mesure de l'acquisition de la connaissance du procédé et que les essais cliniques du médicament progressent, depuis la phase d'essais non cliniques jusqu'aux phases d'essais cliniques. Dès que le développement du médicament atteint l'étape où la substance active est produite pour une utilisation dans les médicaments pour essais cliniques, les fabricants doivent assurer que les substances actives sont fabriquées dans des installations adaptées, avec des procédures appropriées de production et de contrôle assurant la qualité de la substance active.

19.2. *Qualité*

- 19.20. Des concepts de BPF appropriés doivent être appliqués à la production des substances actives utilisées en essais cliniques avec un mécanisme adapté d'approbation de chaque lot.
- 19.21. Une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production doit être mise en place pour l'approbation ou le refus de chaque lot de la substance active utilisée en essais cliniques.
- 19.22. Certaines fonctions de contrôle habituellement réalisées par l'unité qualité peuvent être réalisées par d'autres unités organisationnelles.
- 19.23. Les mesures de la qualité doivent inclure un système de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des substances actives.
- 19.24. Les problèmes relatifs au procédé et à la qualité doivent être évalués.

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

19.3. *Équipements et installations*

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

19.4. *Contrôle des matières premières*

- 19.40. Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par contrôle, ou reçues avec une analyse du fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire.
- 19.41. Dans certains cas, l'aptitude d'une matière première à être utilisée peut être déterminée avant son utilisation sur la base de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (par exemple, par un test d'utilisation) plutôt que par contrôle analytique seul.

19.5. *Production*

- 19.50. La production des substances actives utilisées en essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lot, ou par d'autres moyens appropriés. Ces documents doivent inclure l'information sur l'utilisation des matières en production, sur les équipements, les procédés, et les observations scientifiques.
- 19.51. Les rendements attendus peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux fixés pour les procédés de lots commerciaux. Des enquêtes à la suite de variations de rendement ne sont pas exigées.

19.6. *Validation*

- 19.60. La validation des procédés pour la production des substances actives pour essais cliniques est normalement inappropriée lorsqu'un seul lot est produit, ou lorsque les modifications du procédé pendant le développement de la substance active rendent la reproduction d'un lot difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, si nécessaire, de la qualification des équipements, garantit la qualité de la substance active pendant sa phase de développement.
- 19.61. La validation des procédés doit être conduite en conformité avec le chapitre 12 lorsque les lots sont produits pour un usage commercial, même dans le cas d'une production de lots à échelle pilote ou réduite.

19.7. *Modifications*

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

19.8. *Contrôle en laboratoire*

- 19.80. Tant que les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot de substance active pour essais cliniques ne peuvent pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.
- 19.81. Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.
- 19.82. L'attribution d'une date de péremption ou de recontrôle telle que définie au point 11.6 s'applique aux substances actives existantes utilisées en essais cliniques. Pour les nouvelles substances actives le point 11.6 ne s'applique pas aux phases préliminaires des essais cliniques.

19.9. *Documentation*

- 19.90. Un système doit être en place pour garantir que l'information acquise pendant le développement et la fabrication des substances actives pour essais cliniques est documentée et disponible.
- 19.91. Le développement et la mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot de substance active pour essais cliniques doivent être documentés de manière appropriée.
- 19.92. Un système de conservation des enregistrements de production et de contrôle et des documents doit être utilisé. Ce système doit garantir que les enregistrements et les documents sont conservés pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.

20. **Glossaire**

Adjuvants de procédé

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

Article de conditionnement

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

Assurance qualité (AQ)

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

Biocharge

Niveau et nature des micro-organismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières de base, les matières premières de départ de la substance active, les intermédiaires et les substances actives. La contamination microbienne ne doit pas être considérée comme une contamination à moins que les niveaux définis ne soient dépassés ou que des micro-organismes indésirables n'aient été détectés.

Contamination

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

Contamination croisée

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

Contrôle de la qualité (CQ)

Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Contrôle du procédé

Voir contrôle en cours de procédé.

Contrôle en cours de procédé (ou contrôle du procédé)

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

Critères d'acceptation

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

Critique

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

Date de péremption

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

Date de recontrôle

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

Écart

Déviations par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Étalonnage

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

Fabricant sous contrat

Fabricant réalisant certaines opérations de fabrication pour le compte du fabricant d'origine.

Fabrication

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

Impureté

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

Intermédiaire

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

Jus mère

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

Lot

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

Matière

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

Matière première

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

Matière première de départ de la substance active

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

Médicament

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

Numéro de lot

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

Procédure

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

Production

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

Profil d'impuretés

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

Protocole de validation

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

Qualification

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

Quarantaine

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

Rendement attendu

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

Rendement théorique

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

Retraitement spécifique

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

Retraitement standard

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

Signature (signé)

Voir la définition de signé.

Signé (signature)

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

Solvant

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

Substance active ou substance pharmaceutique

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

Spécification

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

Substance pharmaceutique

Voir substance active.

Substance de référence primaire

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

Substance de référence secondaire

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

Système informatique

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

Système informatisé

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

Unité(s) qualité

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

Validation

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