

## I. Introduction :

La fabrication du médicament engage la responsabilité du détenteur d'AMM et doit garantir le respect des conditions définies par cette AMM.

Les opérations de fabrication doivent être en mesure d'assurer la conformité d'un produit pharmaceutique aux critères fondamentaux de la qualité, sécurité et efficacité.

Les règles édictées dans les « BPF » sont divisées en 09 chapitres généraux suivis des lignes directrices particulières.

Ce sont des textes réglementaires dont l'application est contrôlée par les autorités compétentes.

## II. Les principes de la qualité

### 1. Définition de la qualité :

La définition internationale de la qualité est donné par ISO,

« La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

### 2. La Qualité dans l'industrie Pharmaceutique

Dans un établissement pharmaceutique la **qualité** représente :

- Une personne qualifiée qui doit être par exemple un Pharmacien.
- Un médicament de qualité, c'est celle décrite dans la partie Pharmaceutique du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). la qualité se conçoit puis se fabrique, en appliquant les référentiels correspondant à la conception ou à la production.

Il est important de rappeler, que dans la vie d'un médicament il y a deux parties

- **La conception** : C'est la partie de développement d'une substance actif , qui fera l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM),
- **La production** : dont objectif est de reproduire industriellement le médicament :
  - ✓ Rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM,
  - ✓ Identiques entre eux;
  - ✓ Homogènes.

Pour pouvoir assurer la qualité d'un médicament, il doit mettre en place un système d'assurance de la qualité.

### 3. L'Assurance Qualité :

L'assurance qualité est la démarche pour maintenir et améliorer la qualité par des tendances vers "défaut zéro" ou qualité totale, donc prévenir au lieu de guérir.

L'assurance de la qualité représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

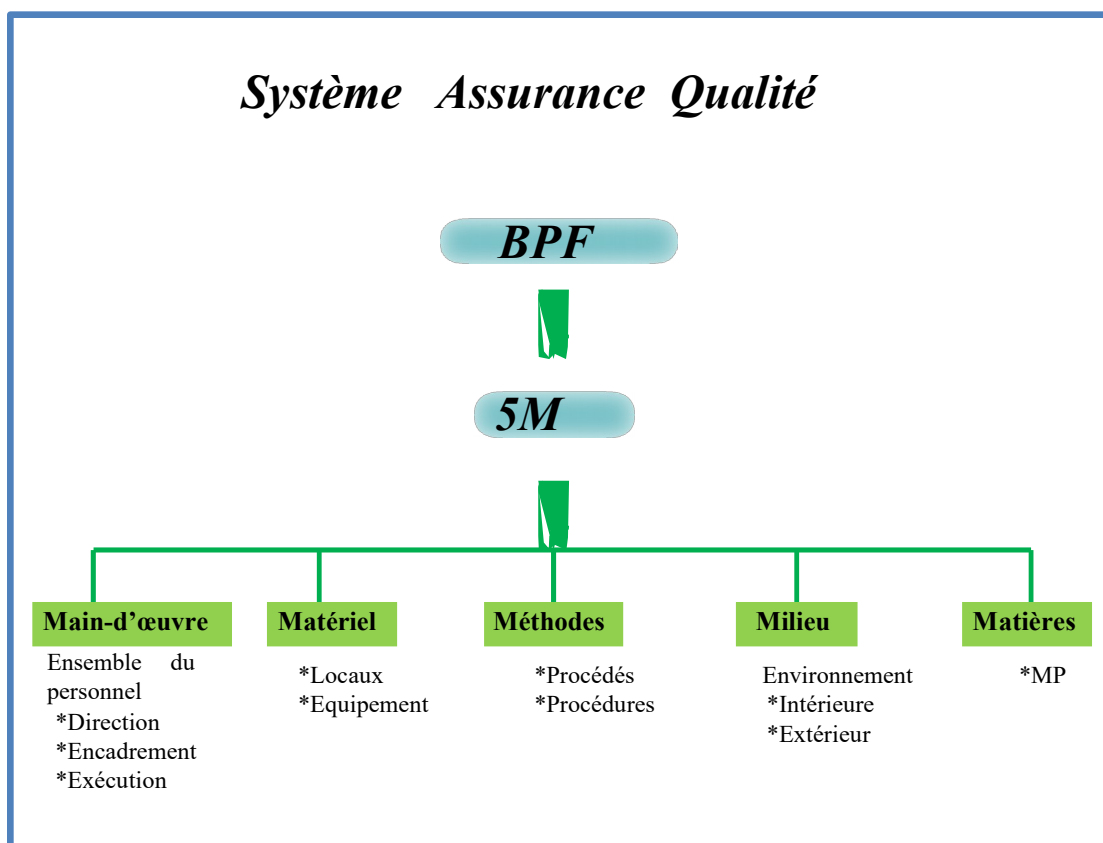
Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de

l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi

Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

Les principes de BPF sont souvent résumés autour des "5M" :

- \_ **M**atériel (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié...)
- \_ **M**éthode (disponibles détaillées précises, vérifiées, validées, auditées...)
- \_ **M**ain-d'oeuvre (formée et habilitée au poste de travail)
- \_ **M**atières (identifiées, contrôlées...)
- \_ **M**ilieu (infrastructures de production qualifiées)



### III. Les Bonnes Pratiques de Fabrications

#### 1. Définition :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité.

Les BPF regroupent un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière. Ils donnent des lignes directrices pour la maîtrise de la qualité.

#### 2. Les différents chapitres des BPF des médicaments à usage humain:

**1. Gestion de la Qualité :** La gestion de la qualité est une fonction interne pour chaque fabricant

Le mot "gestion" veut dire "gérer". La gestion de la qualité comporte à la fois:

1. Des aspects contrôlent de qualité
2. Des aspects assurance de la qualité interne

**1.1. Assurance Qualité :** L'assurance de la qualité représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

**1.2. Les BPF :** un des éléments de l'assurance qualité qui garantissent que les produits :

- Sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente
- Selon des normes de qualité adaptées à leur emploi
- S'appliquent à la fois à la **production** et au **contrôle de la qualité**.

**1.3. Contrôle de la qualité:** Il fait partie des BPF qui concernent les opérations de vérifications du niveau de qualité par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle.

**1.4. Le contrôle:** est la vérification de la conformité à des normes préétablies, il est suivi d'un jugement.

Cette vérification se fait sur des échantillons représentatifs



Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées ;
- Les dispositions sont prises pour que la fabrication et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects par la sélection et le suivi des fournisseurs.

## 2. Le personnel

Le personnel doit être qualifié et en nombre suffisant pour bien exercer les tâches que lui incombe. L'hygiène, la répartition des responsabilités, la formation et la motivation sont des atouts de la bonne gestion.

### II.1. Répartition des tâches et responsabilités:

- **Responsabilités et Personnes qualifiées**

- Définir les besoins et les responsables
- Définir l'expérience et les responsabilités des postes clés

- **Établissement d'un organigramme:**

Un organigramme est un schéma pour représenter une structure fonctionnelle afin que les responsables connaissent leurs positions respectives et que chacun puisse recevoir l'information.

- **Fiche de fonction:** pour le personnel d'encadrement.
- **Fiche de poste :** pour le personnel d'exécution.
- **Les postes clés:**
  - Pharmacien responsable
  - Chef de département du production
  - Chef de département de contrôle qualité.
  - Responsable de l'AQ.

#### Exemple : structure d'un service fabrication:



=> Cela permet de savoir qui dépend de qui, qui a autorité sur qui et, aussi, qui fait quoi.

### 2.2. Formation

Formation et formation continue

- Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle ; personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus.
- Détails des formations obligatoires par les BPF
- Types de formation (théorique, pratique)
- Vérification de l'efficacité des formations (questionnaire)
- Programme de Formation continue (cours périodiques)
- Documentation des Formations
- Formation spéciale pour les personnes travaillant dans des zones à risque.

### 2.3. Hygiène :

#### 2.3.1. Hygiène individuelle: Exigence d'hygiène du personnel, y compris l'habillement:

- ✓ description de l'habillement (blouse blanche, casque)
- ✓ procédures de gestion (changement, lavage) des habits
- ✓ mains (lavage, désinfections, ...)
- ✓ protection des mains (soins, gants)
- ✓ Documents concernant le nettoyage/lavage affichés dans les locaux de production

#### 2.3.2. Hygiène collective: Cela concerne:

- ✓ Locaux et vestiaires appropriés
- ✓ Toilettes
- ✓ Salles de repos
- ✓ Couloirs et passages
- ✓ Restaurant d'entreprise
- ✓

#### 2.4. Motivation : La disposition d'un personnel motivé et formé pour accomplir ses tâches :

- L'information sur la vie de l'entreprise
- Le matériel et les produits qu'il manipule
- La destinée des médicaments fabriqués

### 3. Locaux et matériel :

Selon les BPF, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux mieux aux opérations à effectuer

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre Pour :

- Minimiser les risques d'erreurs,
- Permettre un nettoyage et un entretien faciles,
- Eliminer les sources de contamination de toutes sortes, contaminations croisées comprises

#### 3.1. Locaux

Le site d'implantation d'une industrie pharmaceutique et l'orientation des bâtiments ,qui doit être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations

- ✓ Zones de fabrication
- ✓ Zones de stockage
- ✓ Zones de contrôle de qualité
- ✓ Zones annexes (toilettes)

##### 3.1.1. Zones de fabrication :Les zones de production doivent être :

- En grands surfaces qui permettent un nettoyage aisé et efficace et si nécessaire la désinfection.
- séparées des zones accessibles au public (zones de réceptions)
- Ventilées par des installations de traitement d'air
- Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduits de ventilation et les autres équipements devraient être conçu et situés de façon a éviter la création des recoins difficiles à nettoyer

- Les surfaces intérieures(murs, plafonds et sols) doivent être lisses , exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer des particules
- Locaux autonomes réservés à la production de médicaments présentant un risque particulier, par exemple :(Agents hautement sensibilisants (ex : pénicillines))
- Les pesées doivent s'effectuer dans une salle distincte.

### **3.1.2. Zones de stockage :**

- Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits :
  - ✓ matières premières et articles de conditionnement,
  - ✓ produits intermédiaires, vrac et finis,
  - ✓ produits en quarantaine,
  - ✓ produits libérés,
  - ✓ produits refusés
- Les Z.S doivent être :
  - ✓ propres et sèches
  - ✓ maintenues dans des limites acceptables de température.
- Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par ex. température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.
- stockage et préparation des produits de façon à minimiser le risque de confusion et de contamination croisée et pas de communication directe avec les toilettes!
- Suffisamment spacieuses, équipées et organisées de manière à permettre un stockage ordonné des produits , dans un environnement propre, sec, bien éclairées et sous une température acceptable.

### **3.1.3. Zones de contrôle de la qualité**

- Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées
- peut avoir lieu dans les mêmes locaux que la production
- La manipulation des produits biologiques , micro biologique et radioactifs exigent que les laboratoires de contrôle soient séparés les uns aux autres
- Ils doivent être séparés des zones de production.
- Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

### **3.1.4. Zones annexes:**

- Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.

- Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.
- Les ateliers d'entretien doivent être isolés des zones de production.
- Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

## **3.2.Equipements**

### **3.2.1. Qualification du matériel :**

- Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus »
- Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

### **3.2.2. Nettoyage et entretien:**

- Equipements conçus de façon à être facilement nettoyé,
- conservés propres, au sec et à l'abri de la poussière.
- Eviter toute source de contamination avec le matériel de lavage
- Les procédures de nettoyage doivent être validées.
- Après chaque nettoyage, faire des prélèvements et vérifier par dosage l'absence de traces du produit précédent et aussi de traces des agents de nettoyage utilisés.
- Établissement des fiches de vie qui permettent de suivre l'utilisation du matériel et d'organiser une bonne maintenance préventive
- Retirer le matériel défectueux ou en réparation ou étiqueter clairement son état.

## **4. Documentation**

Pour quoi un Document

- Définir comment produire et contrôler une production (Savoir comment faire)
- Suivre ce qui se fait, par qui, quand, comment, ou, etc
- Historique (retracer toutes les étapes de la fabrication)

On distingue deux types de documents écrits

**4.1. Les recueils de données :** Ces documents permettent de recueillir les informations concernant les opérations, ils comportent des parties fixes et des cases à remplir

- **Spécifications** : fiches descriptives (matières premières, articles de conditionnement, produits finis)
- **Instructions de fabrication et de conditionnement** : Les méthodes de travail
- **Protocoles de fabrication, de conditionnement et de contrôle (comptes rendus)** : La traçabilité de chaque lot

**4.3. Procédure** : L'ensemble d'instructions pour effectuer une activité ou un processus, Ce sont des écrits clairs, lisibles, utiles et exploitables dans le temps évitent les erreurs

- ✓ Ce qui doit être fait et qui doit le faire
- ✓ Quand, où et comment cela doit être fait
- ✓ Quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés
- ✓ Comment cela doit être maîtrisé et enregistré

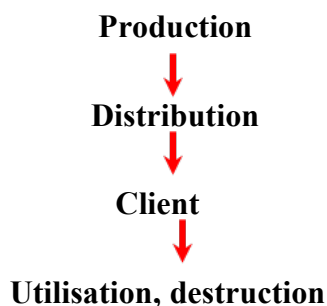
Il existe plusieurs types de procédures, parmi lesquelles

- ✓ Les procédures de comportement du personnel
- ✓ Les procédures de formation
- ✓ Les procédures de contrôle et de maintenance

### **Traçabilité**

La traçabilité permet de retrouver:

- Les fournisseurs des matières premières (d'après les no. de lot, origine du produit)
- Les différents endroits où le produit ou ses composants ont été entreposés (nommer et numéroter les lieux de stockage)
- Les équipements utilisés dans sa fabrication, sa manutention,
- Les modes de fabrication (protocole de fabrication): comment le produit est-il fabriqué, qui a fait quoi
- Les modes de transports (définis en fonction des caractéristiques des produits)
- Les lieux de distribution
- Possibilité de suivre un produit aux différents stades de sa production, de sa transformation et de sa commercialisation





## 5. Production :

C'est le transfert de matière première depuis la réception des fournitures jusqu'à l'expédition du produit fini.

### 5.1. Les étapes de production

**5.1.1. Réception des fournitures :** Tout commence par l'entrée des matière première dans l'industrie pharmaceutique :

- ✓ Les principes actifs
- ✓ Les substances auxiliaires ou excipients
- ✓ Les articles de conditionnement
- ✓ Les produits venant de la sous-traitance

Les fournitures sont réceptionnées dans un qui d'embarquements ou' à l'abri des intempéries, le bon état de l'emballage est vérifié.

**5.1.2. Quarantaine pharmaceutique :** C'est la situation de la matière première, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les produits finis dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus

**5.1.3. Magasin de stockage :** Après avoir été libérées, les fournitures vont être stockées dans des magasins pour éviter toute Confusion et altération

#### 5.1.4. Pesée:

- ✓ Elle doit être faite par une personne qualifié
- ✓ Des précautions particulières doivent être prises avant, pendant et après chaque pesée,

**5.1.5. Opération de fabrication:** A tout moment de la production, les produits doivent être étiquetés

- ✓ Les matières premières devraient être conservées dans leur emballage original
- ✓ La place de travail doit être propre (nettoyage avant et après la fabrication)
- ✓ Des mesures doivent être prises pour éviter les contaminations croisées (des traces d'un produit arrivent dans une préparation dans laquelle il n'est pas indiqué)

**5.1.6. Conditionnement:** dans un atelier dans lequel vont être introduits:

- Les articles de conditionnements primaire et secondaire
- Les médicaments à conditionner (conditionnement primaire)
- Les documents de suivi du lot

**5.1.7. Stockage et expédition :** une fois le conditionnement est terminé, les médicaments sont bloqués dans un magasin ou le laboratoire de contrôle fera des prélèvements

Après examen du dossier le lot, une décision sera prise, soit

- La libération pour l'expédition .
- Le refus et le lot doit être détruit selon des procédures.

## 6. Contrôle qualité :

Un bon système de contrôle nécessite :

- Un bon système de prélèvements d'échantillons (homogénéité d'un lot )
- Un bon système d'analyse sur ces échantillons(BPL )
- Un responsable de laboratoire qualifié
- Equipements , compte-rendu
- Validation et mise en œuvre des méthodes de contrôle
- Contrôle du matière première et produit fini (Contrôle de la stabilité des produits)
- Traitement des réclamations et des retours
- Enregistrement et vérification de tous les résultats .
- Libération
  - Matières premières: test d'identité
  - Contrôle de qualité final pour les séries
  - Libération des lots avec une date de péremption

## 7. Sous-traitance :

- La sous-traitance est un contrat par lequel une entreprise demande à une personne ou une autre entreprise de réaliser une partie de sa production ou une analyse pour le compte d'une entreprise pharmaceutique dite « donneur l'ordre" »
- Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la capacité du sous-traitant de réaliser le travail demandé
- Le sous-traitant doit déposer un personnel qualifié et bien expérimenté , des locaux , du matériel adéquats et les opérations de fabrication conformes avec l'AMM.
- Le Contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant a pour le but de préciser les responsabilités respectives .

## 8. Réclamations et rappel des médicaments :

**8.1. Réclamations :** Une réclamation est un jugement présumant un défaut de qualité d'un médicament durant la fabrication qui doit être enregistré et étudié par le fabricant.

La réclamation peut être accompagnée ou non d'un retrait de produit.

### 8.2. Rappel des médicaments:

Le rappel est défini comme étant toutes les actions prises, en urgence, par le pharmacien responsable et le personnel désigné à cet effet , en vue d'enlever du marché un lot spécifique d'un produit

## 9. Audits(Auto-inspection) :

- L'auto-inspection fait partie du système d'AQ
- L'auto-inspection permet au pharmacien responsable, les objectifs sont:
  - ✓ De s'assurer du respect des BPF
  - ✓ De vérifier le bon fonctionnement et l'efficacité du système qualité ( personnel, matériel, locaux...)sont disponibles et utilisés au mieux.
  - ✓ De proposer des mesures correctives si nécessaire, d'en assurer le suivi et d'évaluer leur efficacité
- Les auto-inspections doivent être pratiquées périodiquement ou décidées dans des circonstances particulières (réclamations, incidents...)