

## 1. Généralité

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

## 2. Etiquetage

Les étiquettes apposées sur les récipients ou le matériel, les indications concernant les locaux, sont claires. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'employer des couleurs pour indiquer le statut du produit ou du matériel (par exemple : en quarantaine, accepté, refusé, propre....).

### 2.1. Etiquetage de la matière première

#### *Réception*

Nom du produit, numéro de lot, numéro interne qui est le numéro de réception du produit, la date d'expiration. Visa de la personne qui appose l'étiquette sur la matière première.

#### *Acceptation ou refus des matières premières*

Conformité par rapport au laboratoire de contrôle. Ensuite le pharmacien responsable va visé les certificats d'analyse et va faire éditer les étiquettes d'acceptation ou refus...

**Matière première libérée**, numéro interne, fournisseur, date de libération et signature du pharmacien responsable.

### 2.2. Etiquetage des produits finis

**Libéré** : numéro de lot, spécialité, daté de libération, signature du pharmacien responsable.

**Refusé (Non conforme)** ou en **quarantaine (En attente de libération)** (blanche avec une bande rouge au milieu)

### 2.3. Etiquetage vide de ligne/nettoyage

Apposées sur les portes des locaux lorsque le nettoyage a été effectué...

- Spécialité
- Numéro de lot
- Vide de ligne réalisé par...

- Nettoyage par...
- Date
- Signature

Lorsque l'étiquette est retirée de la porte, on la met dans le dossier de fabrication.

### **2.5. Etiquetage des solutions titrées, réactifs, étalons**

- dernière date de titrage
- date de préparation
- Signature du préparateur
- date d'expiration
- Conditions de conservation

### **3. Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication**

Il convient d'éviter la contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve :

- les substances hautement sensibilisantes ;
- les préparations biologiques ;
- certaines hormones ;
- des médicaments hautement actifs.

Une contamination croisée accidentelle peut avoir pour origine :

- a) la libération incontrôlée de poussières, de gaz, de vapeurs, d'aérosols ou d'organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication ;
- b) des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs.

Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

Des mesures techniques doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple :

- la production dans des zones séparées (exigée pour des produits comme les pénicillines, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques).
- l'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air
- La port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués les produits à haut risque de contamination croisée
- l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue (un nettoyage insuffisant du matériel est une source habituelle de contamination croisée)
- La vérification de l'absence de résidus et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut « nettoyé » ou « non nettoyé » du matériel

### 4. Validation

Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

### 5. Matières premières

- L'achat de matières est opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulières et approfondie des fournisseurs
- Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur.
- A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.
- Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées.
- Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées.

### 6. Opération de fabrication

- Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel, toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.
- Les produits intermédiaires doivent être conservés dans des conditions convenables

-Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent sont effectués et enregistrés.

- Toujours faire apparaître le rendement

### **8. Opérations de conditionnement**

- Une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée.

- Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produits, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile

-Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner sont indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

- Les articles de conditionnement primaire sont propres. Avant la répartition, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tel que fragments de verre ou particules métalliques.

- Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de lot effectuée séparément ou au cours du conditionnement.

-A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot est détruit et cette destruction enregistrée.

### **6. Produits finis**

-Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant

-L'examen des produits finis et des documents nécessaires pour la libération du lot de médicament.

### **7. Produits refusés, récupérés et retournés**

- Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être retournés au fournisseur soit, subir un retraitement ou être détruits.

- Le retraitement de produits devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité finale du produit n'est pas affectée. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte-rendu

-L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un autre lot à un stade donné de la fabrication, est préalablement autorisée. Cette récupération est

effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament.

- La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, est évaluée par le Département du Contrôle de la Qualité.