

# **BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) ET BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE (BPL)**

## **BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)**

La qualité des produits pharmaceutiques a été une préoccupation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis sa création en 1948, surtout lors de l'apparition des problèmes liés à la qualité des médicaments entrant dans le commerce international. Elle est le précurseur des normes BPF.

Les BPF sont une partie importante d'un système complet d'assurance de la qualité. Elles représentent la norme technique sur laquelle est basé le « *Système OMS de Certification de la Qualité des Produits Pharmaceutiques Entrant dans le Commerce International* ».

Il existe actuellement de nombreuses versions différentes de BPF en usage dans le monde. Alors que les pays de plus en plus tentent d'améliorer les standards au sein de leurs industries pharmaceutiques, ils ont tous traverser le stade de vouloir avoir leurs propres lignes directrices.

- a) BPF-OMS**
- b) BPF-EU (Union Européenne)**
- c) BPF-USA**
- d) BPF-Australie**
- e) BPF-Monde arabe**

### **I.La qualité pharmaceutique**

C'est l'Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client.

#### **I.1.Assurance qualité**

L'assurance de la qualité est un concept étendu couvrant tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour s'assurer que les produits fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les BPF, mais aussi d'autres éléments qui sortent du cadre de ce guide, par exemple la conception et le développement des produits.

Pour maintenir et améliorer la qualité, l'entreprise doit mettre en œuvre une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel. L'assurance qualité est « l'ensemble des dispositions préétablies et systématiques destinées à assurer l'obtention de la qualité ».

Elle peut se résumer en une démarche qui:

- 1) Tend vers le «zéro défaut »ou qualité totale,
- 2) confiance au client, dans sa capacité à satisfaire régulièrement ses besoins,

Dans la vie d'un médicament existe trois types d'AQ

**1). Assurance qualité de conception:** Elle intervient avant d'entamer la production du médicament.

**2). Assurance qualité de conformité:** Elle représente l'ensemble des normes appliquées à l'industrie pharmaceutique qu'elles soient

**3). Assurance qualité réglementaire:** Elle représente le rôle de la Direction du médicament et de la Pharmacie dans l'évaluation et la garantie les caractéristiques essentielles des médicaments.

## **I.2. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

a) ces produits sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF et d'autres codes connexes, comme les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques cliniques (BPC)

b) les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées par écrit et les BPF adoptées

c) les responsabilités de la direction sont clairement définies dans les descriptions de poste

d) tous les contrôles nécessaires des matières premières, produits intermédiaires et produits vrac ont bien été réalisés, de même que les contrôles en cours de fabrication, les étalonnages et les validations

e) des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que le stockage, la distribution et la manutention ultérieure des produits pharmaceutiques se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée tout au long de leur durée de validité

f) la qualité des produits pharmaceutiques doit régulièrement faire l'objet d'évaluations visant à vérifier l'uniformité du procédé et à assurer sa constante amélioration. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux;
- du matériel et des services adéquats;
- des produits, récipients et étiquettes corrects;
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- un stockage et des moyens de transport appropriés.

### **I.3. Personnel**

L'établissement et le maintien d'un système d'assurance de la qualité, ainsi que la qualité du médicament reposent sur la compétence et la disponibilité de l'ensemble du personnel.

Pour cela le guide des BPF indique que le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent, et d'une répartition rigoureuse des responsabilités.

Cette répartition des tâches est basée sur trois axes:

#### **1. Les postes clés**

#### **2. Formation**

#### **3. Hygiène du personnel**

##### **I.3.1. Les postes clés**

Les postes clés comprennent les postes de responsable pharmaceutique de l'entreprise ou délégué, de chef du département de la production, de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés sont normalement occupés par du personnel travaillant à plein temps.

Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité sont indépendants l'un de l'autre

### **I.3.2. Formation**

L'évolution sans cesse de la technologie a fait de la formation du personnel une exigence légale pour la maîtrise de la qualité, elle permet au personnel d'accomplir convenablement et correctement sa mission au sein dans l'industrie du médicament.

Pour cela, le fabricant a l'obligation de lui assurer les formations requises et adéquates, et d'évaluer périodiquement leurs efficacités. Ces formations sont :

- **La formation initiale ou de base** : Elle est assurée pour tout personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle
- **La formation du personnel nouvellement recrutés**, appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées,
- **La formation spéciale**, des personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier (produits hautement actifs, toxiques...)

### **I.3.3. Hygiène du personnel**

Tout membre du personnel doit subir des visites médicales lors de l'embauche puis à intervalles appropriés. Le personnel chargé des inspections visuelles doit aussi subir périodiquement des examens de la vue.

Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés est évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

Tous les employés devraient être invités à signaler à leur supérieur immédiat toutes les situations (concernant l'installation, le matériel ou le personnel) qui pourraient avoir à leur avis un effet préjudiciable sur les produits

Le personnel doit respecter les règles de comportements et d'habillement suivantes:

- ✓ Interdiction de manger, fumer ou mâcher dans les locaux,
- ✓ Le port de tenues vestimentaires adaptées aux différentes opérations.

### **I.4. Locaux et équipement**

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage et un entretien efficaces, en vue d'éviter toute les contaminations possibles qui porteraient atteinte à la qualité des produits.

#### **I.4.1. Locaux**

- Les locaux et les équipements sont entretenus soigneusement. Les réparations et l'entretien ne présentent aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux sont nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés pour assurer que la qualité du produit soit sauvegardée.
- Les locaux doivent être conçus pour permettre une circulation logique des matériels et du personnel.

Généralement, les locaux doivent contenir :

##### **I.4.1.1. Zones de production**

Ces zones sont réservées pour les opérations de fabrication et de conditionnement. Certains produits présentent un risque potentiel de contamination pendant leur fabrication, c'est pour cette raison que des locaux autonomes doivent être réservés pour leurs productions afin de prévenir tous risques dus à des contaminations croisées. C'est le cas de :

- Certains agents hautement sensibilisants ou des préparations biologiques,
- Produits non médicamenteux,
- Substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides,
- Certains autres médicaments (certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs).

##### **I.4.1.2. Zones de stockage**

Les locaux de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières, produits intermédiaires...

##### **I.4.1.3. Zone de contrôle de la qualité**

Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Les zones où sont appliquées des méthodes d'analyse biologiques, microbiologiques ou radiochimiques et isotopiques doivent être séparées les unes des autres.

#### **I.4.1.4. Zones annexes**

Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des zones de fabrication et de contrôle

#### **I.4.2. Matériel**

- Le matériel doit être situé, conçu, construit, adapté et entretenu en fonction des opérations à effectuer. Il doit également être disposé et conçu de façon à réduire au minimum les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, l'accumulation de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.
- Le matériel doit être conforme, nettoyable, désinfectable et même stérilisable si nécessaire.
- Le matériel et les appareils du laboratoire de contrôle doivent être adaptés aux méthodes d'analyse employées.

### **I.5.Documentation**

**I.5.1. Étiquettes:** Tous les produits finis doivent être identifiés par des étiquettes conformes à la législation nationale et portant au moins les indications suivantes :

- a) Nom du médicament
- b) liste des principes actifs (utiliser la dénomination commune internationale s'il en existe une) avec mention de leur quantité et du contenu net du récipient (par exemple nombre d'unités de prise, poids, volume)
- c) numéro de lot attribué par le fabricant
- d) date de péremption en clair
- e) le cas échéant, conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation
- f) mode d'emploi, avertissements et précautions d'emploi s'il y a lieu
- g) nom et adresse du fabricant du produit ou de la société ou de la personne responsable de sa mise sur le marché

**I.5.2. Formule originale de fabrication:** La formule originale de fabrication doit comporter :

- a) Le nom du produit et le code de référence renvoyant aux spécifications correspondantes

- b) La description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot

c) La liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication désignées par leur nom

d) Le cas échéant, les spécifications concernant le stockage des produits, y compris les Informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage

#### ***1.5.3. Dossiers de fabrication de lots***

#### ***1.5.4. Spécifications et méthodes d'essai***

### **I.6. PRODUCTION**

Les opérations de production suivent des instructions et des procédures bien définies préétablies. Elles répondent aux principes des Bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité

1. La production est menée et surveillée par des personnes compétentes.

2. Tous les produits sont stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

3. l'utilisation des couleurs sur les étiquettes pour indiquer le statut du produit est souvent utile (accepté, propre, ...)

Il convient d'éviter la contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé.

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 matières premières stockées sont correctement étiquetées. Les étiquettes portent au moins les informations suivantes :

1. le nom utilisé dans l'établissement pour le produit
2. le cas échéant, la date de péremption

## **I.7. CONTROLE DE LA QUALITE**

L'évaluation des produits finis en vue de la libération pour la vente ou la distribution prend en compte l'ensemble des données nécessaires. Outre les résultats analytiques, il s'agit :

- des conditions de production;
- des résultats des contrôles en cours de fabrication et de conditionnement;
- de l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris);
- de la conformité aux spécifications du produit fini;
- De l'examen du conditionnement final.

### **I.7.1. La stabilité pharmaceutique**

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments est surveillée selon un programme approprié et continu qui permet la détection de tout problème de stabilité

L'objectif du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de vie et de déterminer s'il reste et restera toujours dans les limites des spécifications, dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

## **I.8. Le sous-traitance**

Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication.

Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.

## **I.9. les réclamations**

Tout fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication est enregistré et étudiée par le fabricant

Le fabricant informe l'autorité administrative compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution.

#### **I.10. l'auto-inspection (Audits Internes)**

Les auto-inspections font partie du système d'Assurance de la Qualité et sont réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des Bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires.

Des auto-inspections sont conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.

Dr. Mekhid