

WORLD HEALTH
ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

CONSEIL EXECUTIF

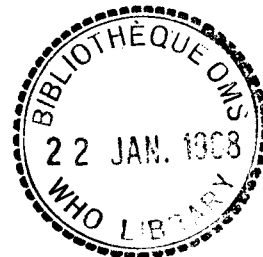
EB41/38 Corr.1
19 janvier 1968

Quarante et unième session

FRANCAIS SEULEMENT

Point 2.6.1 de l'ordre du jour
provisoire

CONTROLE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS



CORRIGENDUM

Rapport du Directeur général

Page 3, paragraphe 10, ligne 7 :

Supprimer : "(texte anglais; version française en préparation)."

CONSEIL EXECUTIF

EB41/38

11 janvier 1968

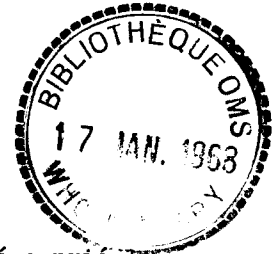
Quarante et unième session

ORIGINAL : ANGLAIS

Point 2.6.1 de l'ordre du jour provisoire

CONTROLE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS

Rapport du Directeur général



1. Dans sa résolution WHA20.34, la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé a prié le Directeur général de prendre un certain nombre de mesures pour aider les Etats Membres à améliorer le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Ces mesures sont conçues pour s'intégrer dans un programme global et présentent, de ce fait, diverses corrélatons. Elles seront mentionnées en leur lieu et place dans le présent rapport, lequel a été préparé pour donner suite au paragraphe iv) du dispositif de la résolution précitée, qui priait le Directeur général "de préparer un rapport traitant, d'une part, des principes relatifs aux produits pharmaceutiques faisant l'objet d'un commerce international qu'il y aurait lieu de faire figurer dans un règlement établi en vertu de l'article 21 de la Constitution de l'OMS, ces principes étant complétés en tant que de besoin par des recommandations aux termes de l'article 23 de la Constitution, et, d'autre part, des dispositions que l'Organisation devrait prendre pour exécuter le programme de travail correspondant, et de soumettre ce rapport à la Vingt et Unième Assemblée mondiale de la Santé par l'intermédiaire du Conseil exécutif en y joignant les observations de celui-ci".

2. Au cours des discussions qui avaient eu lieu antérieurement à l'Assemblée et au Conseil exécutif, trois suggestions avaient particulièrement retenu l'attention. Compte tenu de la demande formulée par la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé (paragraphe 1 ci-dessus), il convient d'examiner ces suggestions de plus près afin de voir dans quelle mesure elles pourraient être incorporées dans le règlement ou les recommandations. Ces suggestions sont les suivantes :

- i) L'OMS pourrait attester que les médicaments destinés à l'exportation sont conformes aux normes internationales concernant la qualité des médicaments.
- ii) Le gouvernement du pays exportateur pourrait attester que tout médicament destiné à l'exportation répond à des normes de qualité qui ne sont pas inférieures à celles exigées pour la consommation dans le pays d'origine.
- iii) Le gouvernement du pays exportateur pourrait attester que tout médicament destiné à l'exportation a été produit conformément à de bonnes pratiques de fabrication.

3. En ce qui concerne la suggestion 2. i), on a fait remarquer lors de discussions antérieures que, pour faire attester par un organisme central la qualité de chaque envoi faisant l'objet d'une transaction commerciale internationale, il faudrait disposer d'un mécanisme de contrôle doté d'un personnel, de moyens techniques et de ressources financières qu'aucun organisme international n'est actuellement en mesure de réunir.

4. L'opportunité et la possibilité de mettre en application la suggestion 2. ii) risquent aussi d'être compromises par deux circonstances :

- a) Les normes du pays exportateur peuvent être moins rigoureuses que celles du pays importateur.

b) Le pays exportateur pourrait se trouver dans l'impossibilité pratique de créer un système de contrôle qui, pour être valable, devrait pouvoir être appliqué à tous les lots de chaque envoi. Même au cas où un tel contrôle pourrait être mis en oeuvre, la valeur de l'attestation dépendrait de toute façon de l'efficacité du système de contrôle des médicaments appliqué dans le pays exportateur.

Il est évident que la portée des mesures de contrôle envisagées risque d'être amoindrie par le fait que la législation relative au contrôle de la qualité des médicaments varie considérablement d'un pays à l'autre. Les progrès ne pourront par conséquent être que minimes tant que certains principes applicables au contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques n'auront pas été acceptés et mis en application par l'ensemble des pays.

Nonobstant les réserves qui viennent d'être indiquées, et conformément à l'esprit de la suggestion 2. ii), il a été donné suite aux mesures prévues dans le paragraphe v) du dispositif de la résolution WHA20.34 par l'envoi d'une lettre¹ demandant aux Etats Membres qui exportent des préparations pharmaceutiques de s'assurer que celles-ci sont soumises à des mesures de contrôle telles que l'on puisse avoir l'assurance que ces préparations répondent à des normes de qualité non inférieures à celles qui régissent le commerce des produits pharmaceutiques sur le territoire du pays exportateur.

5. En adoptant un règlement international qui s'inspirerait des principes contenus dans la suggestion 2. iii), on pourrait tirer parti du système actuellement appliqué dans plusieurs pays, qui prévoit une inspection régulière, sous l'autorité du gouvernement, des fabriques de médicaments, sur la base de "règles de bonne pratique à l'usage des fabricants".

6. Compte tenu des règles de bonne pratique déjà en usage, les dispositions suivantes pourraient être envisagées si un règlement était établi conformément à l'article 21 de la Constitution :

A la demande du pays importateur, un certificat serait délivré par le fabricant et contre-signé par une autorité nationale du pays exportateur.

Le certificat du fabricant contiendrait :

- une description complète et précise des spécifications de qualité appliquées au médicament ou à la spécialité pharmaceutique considérés;
- une description détaillée des méthodes d'épreuve utilisées pour déterminer si le produit fini (médicament ou spécialité pharmaceutique) est conforme aux spécifications susmentionnées; et
- des renseignements supplémentaires sur les matériaux d'emballage, les conditions de transport et de stockage, la date limite d'utilisation (le cas échéant) et les règles suivies pour l'étiquetage.

L'autorité nationale de contrôle ne contresignerait ces certificats qu'après s'être assurée que le fabricant s'est conformé aux exigences suivantes :

- respect des "règles de bonne pratique à l'usage des fabricants" qui seraient recommandées en vertu de l'article 23 de la Constitution (les vérifications pertinentes résulteraient des inspections régulières effectuées chez le fabricant par l'autorité nationale de contrôle);

¹ Réf. C.L.25.1967 du 14 juillet 1967.

- conformité du médicament ou de la spécialité pharmaceutique avec les spécifications de qualité établies pour ce médicament ou cette spécialité pharmaceutique (cette conformité serait attestée par les prises d'échantillons au hasard et les épreuves effectuées par l'autorité nationale de contrôle).

7. Comme le demandait le paragraphe i) du dispositif de la résolution WHA20.34, des "règles de bonne pratique à l'usage des fabricants en matière de production et de contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques" ont été élaborées par le Secrétariat avec le concours de plusieurs experts; leur texte est reproduit dans l'annexe au présent document. Dans la partie A de cette annexe, on trouvera un bref énoncé des principes généraux applicables au contrôle de la qualité; dans la partie B, des données concernant les textes législatifs et leur application et, dans la partie C, l'énoncé de certaines règles de bonne pratique à l'usage des fabricants.

Comme le souligne la partie A de l'annexe, le contrôle est indispensable au stade de la fabrication. Le point de vue ancien selon lequel on pouvait se contenter de vérifier le produit final n'offre pas de garantie quant à l'homogénéité de tous les lots de médicaments et de spécialités pharmaceutiques qui sortent de chez le fabricant. Il est donc important de s'assurer que les impératifs de la qualité sont respectés dès le tout premier stade de la fabrication; des pays de plus en plus nombreux adoptent des mesures législatives en ce sens.

8. De toute évidence, un règlement international fondé sur le texte recommandé des règles de bonne pratique à l'usage des fabricants ne répondrait au but visé qu'à partir du moment où il serait appliqué de la même manière par tous les pays exportateurs de médicaments.

9. L'existence de certificats de contrôle de la qualité (selon les modalités indiquées au paragraphe 6) pour les médicaments faisant l'objet d'un commerce international ne dispenserait pas le pays importateur de posséder ou d'avoir accès à des laboratoires de contrôle lui permettant de faire des vérifications par sondage sur les produits importés, puisqu'il devrait y avoir un contrôle final visant à déceler, par exemple, une détérioration éventuelle survenue au cours du transport ou du stockage. La création de laboratoires nationaux ou régionaux de cette nature, à laquelle se réfère le paragraphe iii) du dispositif de la résolution WHA20.34, est conditionnée par l'existence des ressources financières et humaines ainsi que des bases administratives et juridiques nécessaires. A cet égard, le Conseil exécutif notera certainement avec intérêt les projets de création d'une institution nationale de contrôle en Inde et d'une institution centrale de contrôle de la qualité appelée à desservir plusieurs pays d'Amérique latine; ces projets, qui doivent être présentés au PNUD, ont déjà atteint un stade de planification avancé. Des projets analogues sont en préparation à Ceylan et en Thaïlande dans le cadre d'une coopération bilatérale avec le Japon et la République fédérale d'Allemagne, respectivement.

10. L'une des conditions préalables à l'exécution satisfaisante d'un contrôle à tous les niveaux est qu'il existe, d'une part, des spécifications internationalement acceptées pour le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques et, d'autre part, certaines substances de référence pour les travaux d'analyse. Des spécifications de cette nature, auxquelles se réfère le paragraphe ii) du dispositif de la résolution WHA20.34, ont déjà été mises au point et leur libellé le plus récent a été publié dans la Deuxième édition de la Pharmacopée internationale (texte anglais; version française en préparation). On est en train de mettre au point un système qui permettra de publier fréquemment des spécifications à jour sur les médicaments nouveaux. Les substances chimiques internationales de référence qui sont nécessaires pour les épreuves et dosages décrits dans ces spécifications peuvent être obtenues auprès du Centre OMS des substances chimiques de référence (Stockholm).

11. Les incidences financières dont il est question au paragraphe vi) du dispositif de la résolution WHA20.34 dépendront des mesures que le Conseil exécutif entendra recommander à l'Assemblée.

PRODUCTION ET CONTROLE DE LA QUALITE DES
MEDICAMENTS ET SPECIALITES PHARMACEUTIQUES :

PROJET DE REGLES DE BONNE PRATIQUE A L'USAGE DES FABRICANTS

A. INTRODUCTION

1. Etendue du contrôle de la qualité

Deux groupes de facteurs déterminent dans quelle mesure un médicament ou une spécialité pharmaceutique convient à l'usage auquel on le destine:

- a) son efficacité et sa sécurité d'emploi, d'après les indications de l'étiquette, de la campagne de lancement ou de la publicité, et
- b) sa conformité aux spécifications: identité, activité, pureté et autres caractéristiques physiques.

Bien qu'il soit possible d'envisager séparément ces deux groupes de facteurs, ils sont, dans une certaine mesure, interdépendants.

On peut atteindre des degrés d'efficacité et de sécurité d'emploi satisfaisants en se fondant sur l'évaluation pharmacologique et toxicologique des médicaments, y compris au stade clinique, et c'est en observant strictement les spécifications mentionnées ci-dessus que l'on obtient des médicaments et des spécialités pharmaceutiques de la qualité souhaitée. En fait, une fois l'efficacité et la sécurité d'emploi établies, on juge la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques du commerce d'après leur identité, leur activité, leur pureté et d'autres caractéristiques physiques pertinentes.

Le contrôle de la qualité a pour objet la fabrication régulière de produits ayant uniformément le degré de qualité souhaité. On se bornera donc ici à une analyse fondamentale des facteurs de contrôle de la qualité qui déterminent le rejet ou l'acceptation des médicaments, des spécialités pharmaceutiques et de leurs composants pendant et après la fabrication. A cet égard, les facteurs essentiels sont:

- a) les spécifications de qualité du produit, et
- b) le contrôle de la production.

1. 1. Spécifications de qualité du produit

Elles sont nécessaires pour déterminer si les matières premières, les produits intermédiaires et les produits demi-finis peuvent être employés dans la fabrication, et pour déterminer la qualité des produits finis.

1. 1.1. Spécifications pour les matières premières

On peut les trouver dans les recueils officiels, tels que pharmacopées, codex et formulaires.

S'il n'existe pas de spécifications officielles pour une certaine substance, l'acheteur doit établir des spécifications pour son propre usage ou accepter celles proposées par le fabricant.

Les spécifications pour les matières premières doivent se fonder sur les caractéristiques des procédés employés pour la production de ces

substances; elles comprendront donc:

- a) des épreuves d'identification spécifique;
- b) des épreuves de pureté;
- c) une méthode de titrage;
- d) des caractéristiques physiques.

On peut ajouter d'autres spécifications en vue de faciliter l'emploi des substances en question dans la fabrication.

1. 1.2. Spécifications pour les produits intermédiaires et les produits demi-finis

Ces spécifications sont utiles, surtout pour le producteur. Elles peuvent être nécessaires pour déterminer si les produits visés sont d'une qualité suffisante pour être utilisés dans les opérations ultérieures de fabrication ou pour être achetés s'ils proviennent de sources extérieures.

1. 1.3. Spécifications pour les produits finis

Ce sont les spécifications établies pour le médicament et la spécialité pharmaceutique finis; elles doivent fournir tous les critères d'acceptation de ces produits en termes précis et détaillés, de façon à permettre à l'autorité désignée pour le contrôle de déterminer leur acceptabilité.

1. 2. Contrôle de la production

Il convient de souligner qu'on ne peut vérifier la qualité d'un produit une fois qu'il est achevé, mais qu'il faut s'en préoccuper tout au long et dès le début du processus de fabrication. Le contrôle de la production est donc l'outil principal du maintien de la qualité au niveau souhaité pour tous les produits intermédiaires, demi-finis et finis.

Les matières premières, les produits intermédiaires et les produits demi-finis ne doivent être utilisés pour la fabrication qu'après avoir été jugés de qualité acceptable par le moyen d'essais dont les résultats seront cosignés dans un protocole.

Le contrôle de la production met en application les principes suivants:

1. 2.1. contrôle du milieu, permettant de déterminer si les locaux, le matériel et le personnel répondent aux conditions voulues;
1. 2.2. contrôle de la fabrication portant sur:
 - a) les facteurs inhérents aux procédés et qui pourraient avoir une influence défavorable sur la fabrication, et
 - b) les facteurs étrangers défavorables, tels que contamination et confusion de matières premières, produits intermédiaires, produits demi-finis et produits finis;
1. 2.3. contrôle final des produits finis, afin de s'assurer que ceux-ci répondent aux spécifications établies et ont été fabriqués selon les modes opératoires prescrits.

Ces principes sont exposés dans la partie du présent document qui traite des bonnes pratiques de fabrication (partie C).

B. CONSIDERATIONS SUR LA LEGISLATION ET SON APPLICATION

Ce qui suit peut intéresser les pays qui envisagent d'adopter une législation sur le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques.

Si l'on adopte des mesures législatives concernant le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques, il va sans dire qu'il faut aussi mettre en place un système permettant de faire observer la loi. Ce n'est qu'en faisant respecter de bonnes pratiques de fabrication que l'on pourra assurer la distribution de produits de qualité au consommateur. En outre, il est évident que les mesures législatives en question contribueront au développement du contrôle de la qualité des médicaments entrant dans le commerce international, puis-que c'est essentiellement dans les pays d'origine que les règles de bonne pratique devront être imposées.

A ce propos, il faut rappeler que l'on trouve dans le rapport d'une Réunion technique européenne organisée par l'OMS à Varsovie, en 1961¹, des indications sur l'organisation d'une autorité nationale de contrôle comprenant des services d'administration, d'inspection et de laboratoire.

C. REGLES DE BONNE PRATIQUE A L'USAGE DES FABRICANTS

1. CONSIDERATIONS GENERALES

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle total des produits est essentiel pour assurer la haute qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques livrés au consommateur.

Ce contrôle total a aussi une grande importance pour le fabricant. En effet, il ne faut rien laisser au hasard, lorsqu'il s'agit de fabriquer des produits destinés à sauver ou préserver des vies.

De toute évidence, il y aura des difficultés à surmonter pour établir, en ce qui concerne la fabrication des médicaments et spécialités pharmaceutiques modernes, des critères de nature à garantir que ces préparations seront utilisables en toute confiance et produiront l'effet désiré.

On trouvera ci-après un ensemble de règles qui énoncent les principes fondamentaux à observer pour fabriquer des médicaments et spécialités pharmaceutiques de la qualité désirée. Ces principes devraient grandement contribuer à uniformiser les procédés et opérations de fabrication et leur observation complètera les garanties offertes par les divers essais de contrôle pratiqués tout au long du cycle de fabrication. Les pratiques recommandées feront certainement beaucoup pour assurer la fabrication de lots de médicaments et spécialités pharmaceutiques qui seront uniformément et régulièrement de haute qualité.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1962, 249, 28.

C'est le fabricant lui-même qui doit assumer la responsabilité de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques qu'il produit. Lui seul peut prévenir et éviter les erreurs et les accidents en apportant tout le soin voulu aux diverses opérations de fabrication et aux différents contrôles.

Les règles énoncées ci-après sont à considérer comme des directives générales qui peuvent, si nécessaire, être adaptées aux besoins individuels, à condition que les normes de qualité établies pour les médicaments soient toujours respectées.¹

2. GLOSSAIRE

2. 1. Médicament

On entend par "médicament" toute substance ou tout mélange de substances fabriqué, mis en vente ou représenté comme pouvant être employé:

2. 1.1. dans le traitement, l'atténuation, la prévention ou le diagnostic d'une maladie, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou l'animal;
2. 1.2. en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal.

2. 2. Spécialité pharmaceutique

On entend par "spécialité pharmaceutique" un médicament, simple ou composé, prêt à l'emploi et mis sur le marché sous une dénomination spéciale ou sous une forme caractéristique.

2. 3. Fabrication

La fabrication comprend toutes les opérations de production d'un médicament ou d'une spécialité pharmaceutique. Ces opérations sont notamment les suivantes: traitement des matières premières, composition du mélange, mise en forme galénique, répartition en récipients définitifs, conditionnement, étiquetage, etc.

2. 4. Matières premières (et composants)

Les matières premières (et les composants) sont toutes les substances employées dans la fabrication des médicaments et spécialités pharmaceutiques, que ces substances soient actives ou inactives et qu'elles restent inchangées ou soient modifiées.

2. 5. Lot²

Un lot est la quantité d'un médicament ou d'une spécialité pharmaceutique

¹ Des recommandations applicables aux produits biologiques sont formulées dans un certain nombre de normes pour les substances biologiques adoptées par le Comité d'experts OMS de la Standardisation biologique et d'autres groupes d'experts, et publiées dans la Série de Rapports techniques.

² D'autres définitions, déjà proposées ailleurs, ont été envisagées, mais, aux fins du présent document, c'est la définition donnée ici qui a été retenue d'un commun accord.

fabriquée au cours d'un même cycle de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

2. 6. Numéro de lot

Chaque lot est identifié par un signe conventionnel, porté sur l'étiquette du médicament ou de la spécialité pharmaceutique, qui désigne à lui seul toute la série d'opérations ayant abouti à la production du lot et permet donc de remonter rapidement jusqu'à l'origine en passant par toutes les étapes de la fabrication et du contrôle.

2. 7. Quarantaine

Est "en quarantaine" une substance qui est mise à part et ne pourra être employée tant qu'elle n'aura pas été approuvée par un expert responsable désigné.

2. 8. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est l'ensemble des mesures spécialement destinées à assurer la production régulière de lots de médicaments et de spécialités pharmaceutiques conformes aux spécifications d'identité, d'activité, de pureté et autres critères physiques.

2. 9. Produit intermédiaire

Toute substance ou mélange de substances destiné à être modifié de nouveau au cours des opérations de fabrication ultérieures.

2.10. Produit demi-fini

Tout médicament qui doit subir d'autres transformations.

2.11. Principe actif

Substance destinée à donner l'effet souhaité au médicament ou à la spécialité pharmaceutique finis.

2.12. Composants inactifs

Substances qui sont utilisées dans la préparation des médicaments ou spécialités pharmaceutiques, mais qui doivent être considérées comme dépourvues de propriétés médicamenteuses. Ce sont: les agents de conservation, tampons, diluants, excipients, solubilisants, véhicules, anti-oxydants, colorants et parfums, etc.

2.13. Pureté

Le terme "pureté" désigne ici les limites dans lesquelles peuvent être présentes, dans toute substance, d'autres entités chimiques ou biologiques.

3. PERSONNEL

3. 1. Les experts chargés de la surveillance de la fabrication et du contrôle des médicaments et spécialités pharmaceutiques, doivent:

3. 1.1. posséder les connaissances scientifiques et l'expérience pratique exigées par la législation nationale;

3. 1.2. autant que possible, n'avoir en dehors de la société productrice aucun

intérêt qui les empêche de consacrer tout le temps nécessaire aux responsabilités qui leur incombent ou qui puisse être considéré comme source de conflit d'intérêts financiers.

3. 1.3. disposer de tous les pouvoirs et de toutes les facilités nécessaires pour remplir efficacement leur mission.
3. 2. En plus du personnel déjà cité, il doit y avoir dans chaque établissement un nombre suffisant de techniciens qualifiés pour conduire les opérations de fabrication et de contrôle conformément aux normes établies.

Note:

- a) les compétences scientifiques des experts chargés de la surveillance de la fabrication et des opérations de contrôle, doivent comprendre une combinaison appropriée de connaissances relevant des disciplines suivantes:-
 - chimie (chimie analytique, chimie biologique, chimie physique, etc.)
 - chimie industrielle
 - microbiologie
 - sciences et technologie pharmaceutiques
 - pharmacologie et toxicologie
 - physiologie et histologie
 - autres sciences apparentées.
- b) Les experts occupant des postes-clés doivent avoir une expérience pratique suffisante de la fabrication et du contrôle des médicaments et spécialités pharmaceutiques. Pour acquérir cette expérience, une période de préparation peut être nécessaire. Pendant cette période, l'intéressé exercera sous la direction d'un collègue plus expérimenté.
- c) Les connaissances scientifiques et l'expérience pratique des experts doivent leur permettre de porter des jugements professionnels indépendants, fondés sur l'application des principes scientifiques et sur la compréhension des problèmes pratiques qu'ils rencontrent dans la fabrication et le contrôle des médicaments et spécialités pharmaceutiques.

4. LOCAUX

4. 1. Les locaux dans lesquels les médicaments sont fabriqués, traités, conditionnés, étiquetés ou stockés doivent répondre aux conditions suivantes:
 4. 1.1. n'être utilisés à aucune autre fin;
 4. 1.2. être bien éclairés et ventilés, et, si nécessaire, chauffés et équipés d'appareils de conditionnement d'air;
 4. 1.3. fournir un espace de travail suffisant et assez de place pour ranger et disposer méthodiquement le matériel et les fournitures, afin de réduire à

un minimum ou d'éliminer tout risque de confusion entre différents médicaments, et leurs composants, et d'exclure la possibilité de contamination croisée par un autre médicament fabriqué, traité, conditionné, étiqueté ou stocké dans les mêmes locaux;

4. 2. Les médicaments très toxiques doivent être conservés dans des pièces spécialement prévues à cet usage et le personnel doit n'y avoir qu'un accès limité.
4. 3. A des fins particulières, telle que la fabrication de médicaments qui peuvent être stérilisés dans leurs récipients définitifs, il faut pouvoir disposer de locaux distincts complètement clos. Ces locaux doivent être pratiquement exempts de poussières, de préférence alimentés en air filtré à une pression supérieure à celle des locaux voisins et le personnel doit n'y avoir qu'un accès limité.
4. 4. Pour la fabrication des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leurs récipients définitifs, il faut utiliser un local clos spécialement aménagé à cette fin.
4. 5. La qualité des locaux mentionnés aux paragraphes 4.3 et 4.4 doit être vérifiée régulièrement par référence à la norme fixée en dénombrant les microbes en suspension dans l'air au cours des opérations de fabrication. Les résultats des vérifications effectuées dans ces locaux doivent être notés soigneusement, de façon qu'il soit possible de s'y reporter par la suite.

5. MATERIEL

5. 1. Le matériel de fabrication doit être conçu et entretenu de manière à:
 5. 1.1. convenir à l'usage auquel on le destine;
 5. 1.2. pouvoir être facilement nettoyé à fond;
 5. 1.3. exclure toute possibilité de contamination des médicaments et de leurs récipients au cours de la fabrication.
5. 2. Le matériel et les ustensiles de fabrication doivent être nettoyés, au besoin stérilisés, et entretenus conformément à des directives précises données par écrit. Il doit être soigneusement pris note de toutes les opérations effectuées à ce titre.
5. 3. En outre, il convient de vérifier à intervalles réguliers que le matériel employé pour la répartition aseptique est satisfaisant. Cela peut se faire par épreuve microbiologique. Les résultats de toutes les épreuves effectuées seront soigneusement consignés.

6. HYGIENE

6. 1. Les locaux de fabrication doivent être propres, hygiéniques et tenus en ordre; on ne doit y trouver ni déchets ou débris accumulés, ni vermine ni animaux familiers.
6. 2. Les règles d'hygiène doivent être énoncées par écrit et indiquer:
 6. 2.1. les endroits à nettoyer, et la fréquence des nettoyages;
 6. 2.2. les méthodes à suivre pour ces nettoyages et, si nécessaire, le matériel et les fournitures à utiliser;
 6. 2.3. le personnel chargé des opérations de nettoyage et qui en sera responsable.
6. 3. Il doit être interdit de manger, de fumer et de faire quoi que ce soit de contraire à une bonne hygiène dans les locaux de fabrication.
6. 4. Le personnel de fabrication doit avoir à sa disposition, près des lieux de travail, un nombre suffisant de cabinets d'aisance propres et bien aérés, ainsi que des pièces où il est possible de se laver et de se changer.

7. MATIERES PREMIERES

7. 1. Toutes les matières premières destinées à être utilisées à un stade quelconque de la fabrication des médicaments et spécialités pharmaceutiques doivent être:
 7. 1.1. identifiées et leurs récipients soumis à un examen visuel permettant de vérifier qu'ils ne sont pas endommagés;
 7. 1.2. inventoriées et inscrites sur des registres indiquant leur origine, la date de réception, la date de l'analyse et de l'approbation par le service du contrôle de la qualité, ainsi que l'utilisation ultérieure dans la fabrication;
 7. 1.3. correctement stockées;
 7. 1.4. marquées de signes distinctifs lorsqu'elles ont des épreuves à subir et/ou, si possible, mises en quarantaine tant que le service du contrôle de la qualité ne les a pas définitivement approuvées;
 7. 1.5. soumises à des prélèvements d'échantillons appropriés par les responsables du contrôle de la qualité;
 7. 1.6. mises à l'épreuve pour vérification de la conformité aux spécifications;
 7. 1.7. déclarées acceptables par attestation écrite du contrôle de la qualité;
 7. 1.8. ré-étiquetées correctement et visiblement une fois qu'elles ont été acceptées ou approuvées, puis transférées, si nécessaire, dans les locaux de stockage des matières approuvées.
7. 2. Toutes les matières premières refusées doivent être visiblement identifiées comme telles. Elles doivent être détruites ou renvoyées au fournisseur dans les plus brefs délais.

8. INSTRUCTIONS ET CONTROLES DE FABRICATION

8. 1. Propreté

Les appareils, le matériel et les fournitures employés dans la fabrication seront rigoureusement propres et, si nécessaire, stériles et exempts de tout contaminant. Au besoin, tout le matériel doit être, si possible, démonté et nettoyé à fond pour empêcher qu'il n'y subsiste des résidus provenant de lots de médicaments produits antérieurement.

8. 2. Réipients et matériel de fabrication

Tout le matériel et tous les réipients employés au cours de la fabrication, à quelque stade que ce soit, doivent être identifiés par des étiquettes solidement attachées portant le nom et/ou le numéro d'identification de la substance traitée.

8. 3. Précautions contre la contamination

8. 3.1. Toutes les opérations de fabrication doivent se faire exclusivement dans des locaux isolés, prévus à cette fin, avec un matériel complet utilisé uniquement dans ces locaux; à défaut, on prendra les dispositions voulues pour exclure toute possibilité de contamination ou de confusion.

8. 3.2. Les opérations stériles doivent être effectuées dans des locaux spécialement aménagés et construits à cette fin, comme indiqué plus haut sous "Locaux", paragraphes 4.3, 4.4 et 4.5.

8. 3.3. Toutes les opérations au cours desquelles on pèse, mélange, pulvérise, compose selon la formule, répartit, met en capsules ou en comprimés, etc., des médicaments très actifs, notamment des antibiotiques, doivent être effectuées dans des locaux complètement clos, dotés de systèmes d'aspiration d'air adéquats ou maintenus à une pression légèrement inférieure à la normale, de manière à éviter tout transport d'un médicament à l'autre. L'air évacué de ces locaux doit subir un traitement spécial pour en éliminer les poussières et les contaminants provenant des médicaments en fabrication.

8. 4. Personnel travaillant à la fabrication

8. 4.1. On ne doit engager dans les laboratoires de production de médicaments et de spécialités pharmaceutiques aucune personne dont on sait qu'elle est atteinte d'une maladie transmissible ou qu'elle est porteuse de germes d'une telle maladie, ni aucune personne présentant des lésions ouvertes sur les parties exposées du corps. Le personnel travaillant à la fabrication doit subir des contrôles médicaux périodiques.

8. 4.2. Dans les locaux de fabrication, le personnel doit porter des vêtements de travail propres par-dessus ou à la place des vêtements de ville.

8. 4.3. Les personnes employées à des opérations stériles doivent porter des blouses, bonnets, masques, gants et couvre-chaussures propres et

et stérilisés. Elles doivent en outre, avant de se mettre en tenue et d'entrer dans les locaux stériles, se laver et se rincer les mains avec un désinfectant sans danger.

8. 4.4. Si nécessaire, les personnes travaillant à la fabrication doivent porter des vêtements, chaussures et coiffures de protection, ainsi que des masques anti-poussière, etc.; tous ces accessoires de protection doivent rester dans les locaux où ils sont utilisés. Dans certains cas, il peut être nécessaire de limiter les allées et venues des membres du personnel au périmètre immédiat de leurs portes de travail respectifs.
8. 5. Instructions écrites pour la fabrication (Spécifications de base)
 8. 5.1. Des instructions écrites pour la fabrication doivent être établies sous le contrôle direct et avec l'approbation des experts responsables et dûment habilités, ainsi qu'il est indiqué dans la section 3.
 8. 5.2. Ces instructions écrites doivent comprendre au moins les indications suivantes:
 8. 5.2.1. Nom et présentation du médicament ou de la spécialité pharmaceutique;
 8. 5.2.2. Description ou désignation du ou des récipients définitifs et, le cas échéant, du mode de fermeture à utiliser;
 8. 5.2.3. Identité, quantité et qualité de chaque matière première à employer, qu'elle se retrouve ou non dans le médicament ou la spécialité pharmaceutique finis. Les excès admissibles dans les préparations doivent être indiqués comme tels;
 8. 5.2.4. Rendement théorique à attendre de la préparation;
 8. 5.2.5. Instructions détaillées et, si nécessaire, précautions à observer pour la fabrication et le stockage du médicament ou de la spécialité pharmaceutique, ainsi que des produits intermédiaires et produits demi-finis;
 8. 5.2.6. Toutes les épreuves et analyses exigées pour le contrôle de la qualité à chacune des étapes de la fabrication.
8. 6. Dossier de fabrication des lots
 8. 6.1. Un dossier de fabrication indiquant tout ce qu'il faut savoir du processus de fabrication doit être établi pour chaque lot. A chaque lot de médicament ou de spécialité pharmaceutique produit doit donc correspondre un dossier de fabrication distinct. Ce dossier doit comprendre les renseignements suivants:
 8. 6.1. 1. Nom et présentation du médicament ou spécialité pharmaceutique;
 8. 6.1. 2. Date de fabrication;
 8. 6.1. 3. Numéro d'identification du lot;
 8. 6.1. 4. Formule complète du lot (voir paragraphe 8.5.2.3);
 8. 6.1. 5. Numéro de lot (ou numéro de contrôle analytique) de chaque composant employé dans la préparation;

8. 6.1. 6. Rendement effectif obtenu aux différents stades de la fabrication du lot;
 8. 6.1. 7. Relevé dûment signé de chaque opération effectuée, précaution prise et observation particulière faite tout au long du cycle de fabrication;
 8. 6.1. 8. Tous les contrôles effectués en cours de fabrication et les résultats obtenus;
 8. 6.1. 9. Spécimen de l'étiquetage codé effectivement employé;
 8. 6.1.10. Désignation des matériaux d'emballage, des récipients et, le cas échéant, des fermetures utilisées;
 8. 6.1.11. Date et signature du responsable des opérations de fabrication;
 8. 6.1.12. Compte rendu d'analyse complet, indiquant si le lot est conforme aux spécifications établies pour le médicament ou la spécialité pharmaceutique; ce compte rendu doit être dûment signé, daté et approuvé par le responsable du contrôle de la qualité, afin que le lot puisse être accepté.
8. 7. Conservation des dossiers et échantillons
8. 7.1. Tous les dossiers de fabrication et de contrôle d'un lot doivent être conservés pendant une période appropriée afin que l'on puisse s'y reporter.
 8. 7.2. Il faut aussi conserver un nombre suffisant d'échantillons représentatifs de chaque lot pour pouvoir procéder plus tard aux épreuves qui pourraient être nécessaires.
9. ETIQUETAGE ET CONDITIONNEMENT
9. 1. Les fournitures d'étiquetage et de conditionnement, y compris les prospectus, seront stockées à part pour chaque médicament, afin d'éliminer tout risque de confusion. L'accès à ces fournitures sera limité au personnel autorisé.
 9. 2. Avant de procéder au conditionnement et à l'étiquetage d'un lot de médicament ou de spécialité pharmaceutique, il faut vérifier dans les dossiers que le lot a été dûment testé et accepté par l'expert chargé du contrôle de la qualité. Avant son émission, tout l'étiquetage (étiquettes du récipient, du carton ou de la boîte, notices, prospectus, etc.) doit être examiné et approuvé par le responsable désigné.
 9. 3. Pour éviter les erreurs de conditionnement et d'étiquetage, il convient de sortir des stocks un nombre exactement connu d'étiquettes et de les marquer convenablement. Une fois terminées les opérations de conditionnement et d'étiquetage, on procédera immédiatement à une vérification soigneuse pour déterminer le nombre d'étiquettes effectivement employées par comparaison au nombre des étiquettes sorties des stocks et marquées. Pour cette vérification, les étiquettes détruites ou inutilisées seront également comptées.
 9. 4. Tous les médicaments et spécialités pharmaceutiques finis doivent être

identifiés par une étiquette appropriée. Cette étiquette doit porter clairement au moins les indications suivantes:

9. 4.1. Nom du médicament ou de la spécialité pharmaceutique;
9. 4.2. Quantité de principes actifs et contenu net;
9. 4.3. Numéro de lot attribué par le fabricant;
9. 4.4. Date limite d'utilisation, le cas échéant;
9. 4.5. Nom et adresse du fabricant;
9. 4.6. Si nécessaire, les précautions spéciales à prendre pour le stockage et la manipulation;
9. 4.7. Toutes autres indications ou instructions devant accompagner le médicament conditionné.

10. SYSTEME DE CONTROLE DE LA QUALITE

10. 1. Dans tous les établissements fabriquant des produits pharmaceutiques, il doit y avoir un système de contrôle de la qualité comportant le contrôle de toutes les matières premières, le contrôle et la surveillance des opérations de fabrication, le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques finis et le contrôle de leur stabilité.
10. 2. Chaque établissement doit posséder un laboratoire de contrôle de la qualité qui sera:
 10. 2.1. doté d'un personnel suffisant et de tout le matériel nécessaire pour effectuer toutes les épreuves et analyses de contrôle de la qualité requises pendant et après la fabrication;¹
 10. 2.2. dirigé par un spécialiste compétent (voir la section 3.) qui doit être directement responsable devant la direction;
 10. 2.3. rapidement informé de tous les changements ou modifications apportés aux instructions de fabrication écrites mentionnées dans la section 8.5.
10. 3. Les attributions principales du service du contrôle de la qualité seront les suivantes:
 10. 3.1. Etablir par écrit des méthodes détaillées pour l'exécution de chaque essai et de chaque analyse;
 10. 3.2. Contrôler et approuver chaque lot de matières premières;
 10. 3.3. Si nécessaire, contrôler et approuver les produits intermédiaires;
 10. 3.4. Contrôler et approuver chaque lot de médicament ou spécialité pharmaceutique fini et prêt à être distribué;

¹ S'il faut une animalerie, son aménagement et les soins aux animaux doivent être satisfaisants. (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn. 1966, 323, par. 2,5 p.14 et 3,5 p.16)

10. 3.5. Contrôler et approuver les récipients définitifs dans lesquels sera réparti le médicament;
10. 3.6. Contrôler les conditions de stockage des matières premières, des produits intermédiaires et des médicaments et spécialités pharmaceutiques finis;
10. 3.7. Evaluer la qualité et la stabilité des médicaments et spécialités pharmaceutiques finis et, si nécessaire, des matières premières et produits intermédiaires;
10. 3.8. Le cas échéant, proposer ou établir des dates limites d'utilisation et durées de stockage;
10. 3.9. Proposer ou établir des spécifications et méthodes de contrôle, et procéder aux révisions nécessaires.
10. 4. Pour s'acquitter de ses responsabilités concernant le contrôle de la qualité, le service de contrôle prélèvera des échantillons en quantité suffisante, selon les méthodes prescrites, et conservera des comptes rendus d'analyse appropriés. Les échantillons devront être convenablement étiquetés, et les dossiers de contrôle du laboratoire, ainsi que les échantillons, seront conservés pour qu'on puisse s'y reporter plus tard (voir 8.7).
10. 5. Le service du contrôle de la qualité conservera les dossiers de contrôle de chaque lot de médicament ou de spécialité pharmaceutique fabriqué. Ces dossiers signés doivent comprendre:
 10. 5.1. Un procès verbal de l'évaluation finale du produit, indiquant que le lot analysé et contrôlé est, ou non, conforme aux spécifications établies.
 10. 5.2. La référence des spécifications appliquées.
 10. 5.3. La signature de la personne ou des personnes qui ont effectué les contrôles.
 10. 5.4. Le rapport final et l'attestation datée de l'expert dûment habilité.

11. AUTO-INSPECTION

Pour s'assurer que toutes les prescriptions de fabrication et de contrôle sont rigoureusement suivies, il peut y avoir intérêt pour une firme à désigner un expert responsable, ou une équipe d'experts, pour procéder à des inspections périodiques régulières de l'ensemble de ses opérations de fabrication et de contrôle. Toutefois, il doit être bien entendu que tout établissement qui choisit de pratiquer l'auto-inspection ne sera pas pour autant dispensé des inspections officielles exigées par les lois nationales et la réglementation du pays où l'établissement est situé.

12. DOSSIERS DE DISTRIBUTION

On tiendra soigneusement à jour des dossiers de distribution pour chaque lot fini de médicament ou de spécialité pharmaceutique afin de pouvoir, si besoin est, retrouver facilement et rapidement tel ou tel lot pour le retirer complètement de la circulation.

13. RECLAMATIONS ET RAPPORTS D'ACCIDENTS

Toutes les réclamations écrites de consommateurs ou d'autres personnes ainsi que les rapports d'accidents dûs à l'emploi d'un médicament ou d'une spécialité pharmaceutique, doivent faire l'objet d'une enquête approfondie. Si les plaintes et rapports d'accidents se révèlent fondés, des mesures correctives appropriées devront être prises le plus rapidement possible. Ces mesures seront dans chaque cas consignées dans une note qui sera classée avec la plainte ou le rapport d'accident ayant motivé les mesures.