



Pharmaceutical  
Quality Group

Redigé par

Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques  
& The Pharmaceutical Quality Group

# Le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des Excipients Pharmaceutiques

Copyright © 2017 The International Pharmaceutical Excipients Council  
Copyright © 2017 Pharmaceutical Quality Group



**Ce document est un guide de recommandations destiné aux fabricants d'excipients et son contenu ne peut être considéré réglementaire. Des solutions alternatives à celles décrites dans ce guide peuvent être utilisées pour atteindre un résultat équivalent et qui garantit la qualité pharmaceutique des excipients.**

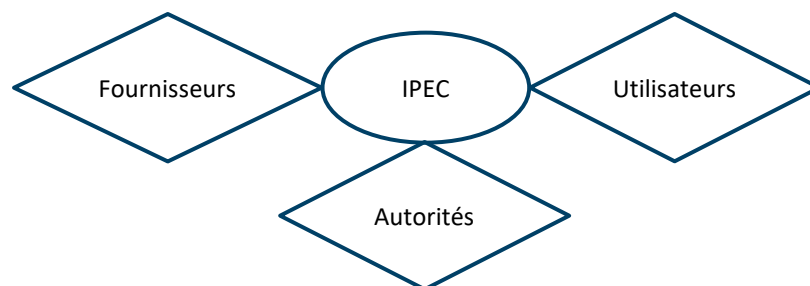
## PRÉFACE

### **IPEC (The International Pharmaceutical Excipients Council)**

La Fédération IPEC est une organisation mondiale qui promeut la qualité des excipients pharmaceutiques et qui englobe cinq entités internationales : IPEC-Americas, IPEC China, IPEC Europe, IPEC Japan, et IPEC India. La Fédération IPEC permet à ces dernières de s'exprimer d'une même voix et de promouvoir la meilleure utilisation possible des excipients dans les médicaments afin d'en améliorer la sécurité et l'efficacité pour les patients.

L'IPEC s'articule autour de trois types de membres :

1. les fabricants et les distributeurs d'excipients, ici nommés « fournisseurs »
2. les fabricants de produits pharmaceutiques, ici nommés « utilisateurs »
3. les autorités de réglementation de fabrication des médicaments



### **PQG (Pharmaceutical Quality Group)**

Le PQG a été créé en 1977 afin de développer une approche cohérente de la qualité pharmaceutique et des Bonnes Pratiques de Fabrication (ici les GMP). Le groupe s'est depuis développé et a publié en 1990 trois manuels de bonnes pratiques sur les matières premières à usage pharmaceutique, les articles de conditionnement primaires et les articles imprimés. En 1995, ces codes ont été révisés et intégrés au guide ISO-9002:1994. Le manuel concernant les matières premières a ensuite été révisé et réédité sous la référence « *PS 9100:2002 Pharmaceutical excipients* » en tant que guide de mise en application et de guide de bonnes pratiques de fabrication des excipients.

Le lecteur se référera pour plus d'information au site [www.pqq.org](http://www.pqq.org)

Ce document, en tant que **guide de bonnes pratiques de fabrication des excipients**, expose les pratiques et les recommandations les plus récentes. Il est important que le lecteur vérifie qu'il s'agisse bien de la dernière version du guide disponible sur le site internet [ipec.org](http://ipec.org) ou [pqq.org](http://pqq.org).

**Avertissement** : Ce document est une traduction en français du guide original « *The Joint Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* » de l'IPEC et du PGQ. La version de référence est la version originale anglaise.

**Ndlr** : L'emploi du masculin comme genre neutre a uniquement été choisi par souci de concision.

# TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE .....	1
TABLE DES MATIÈRES .....	2
1. INTRODUCTION .....	6
1.1. Objet et domaine d'application .....	6
1.2. Principes adoptés .....	6
1.2.1. Le guide et son utilisation .....	6
1.2.2. Domaine d'application .....	7
1.2.3. Référence du système de qualité .....	7
1.3. Structure .....	7
2. DÉFINITIONS .....	7
3. REMARQUES GENERALES .....	7
3.1. Excipients .....	7
3.2. Mise en place des BPF des excipients .....	8
4. SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ – SYSTÈMES QUALITÉ DES EXCIPIENTS .....	8
4.1. Exigences générales .....	8
4.2. Documentation .....	8
4.2.1. Généralités .....	8
4.2.2. Documentation qualité .....	8
4.2.3. Contrôle de la documentation .....	9
4.2.4. Contrôle des entrées des bases de données .....	9
4.3. Contrôle des modifications .....	10
5. RESPONSABILITÉ DE LA DIRECTION .....	10
5.1. Engagement de la direction .....	10
5.2. Service client .....	11
5.3. Politique qualité .....	11
5.4. Planification .....	11
5.4.1. Objectifs de qualité .....	11
5.4.2. Planification du système de gestion de la qualité .....	11
5.5. Responsabilité, autorité et communication .....	11
5.5.1. Responsabilité et autorité .....	11
5.5.2. Représentation de la direction .....	12
5.5.3. Communication interne .....	12
5.6. Analyse par la direction .....	12
5.6.1. Généralités .....	12
5.6.2. Éléments de l'analyse .....	12
5.6.3. Conclusions de l'analyse .....	13
6. GESTION DES RESSOURCES .....	13
6.1. Mise à disposition des ressources .....	13

6.2. Ressources humaines .....	13
6.2.1. Généralités .....	13
6.2.2. Compétences, connaissance et formation .....	13
6.2.3. Hygiène du personnel .....	13
6.3. Infrastructures .....	14
6.3.1. Locaux et installations .....	14
6.3.2. Équipements de fabrication .....	14
6.3.3. Autres équipements .....	15
6.3.4. Eau .....	15
6.4.1. Traitement de l'air .....	16
6.4.2. Environnements contrôlés .....	16
6.4.3. Nettoyage et désinfection .....	17
6.4.4. Contrôle des nuisibles .....	17
6.4.5. Éclairage .....	17
6.4.6. Évacuation .....	17
6.4.7. Installations sanitaires .....	17
6.4.8. Gestion des déchets .....	18
7 RÉALISATION DES OPÉRATIONS .....	18
7.1. Planification des productions .....	18
7.2. Opérations pour le client .....	18
7.2.1. Définition des exigences liées au produit .....	18
7.2.2. Révision des exigences liées au produit .....	19
7.2.3. Communication au client .....	19
7.3. Conception et développement .....	19
7.4. Les achats .....	19
7.4.1. Procédure d'achat .....	19
7.4.2. Informations liées aux achats .....	19
7.4.3. Contrôle des produits achetés .....	20
7.5. Production et fourniture de services .....	20
7.5.1. Contrôle de la production et de la prestation de service .....	20
7.5.2. Validation des procédés de production et de services .....	23
7.5.3. Identification et traçabilité .....	23
7.5.4. Propriété du client .....	24
7.5.5. Conservation du produit .....	24
7.5.6. Dispositifs de surveillance et de contrôle .....	26
8. CONTRÔLES, ANALYSE ET AMÉLIORATION .....	26
8.1. Critères généraux .....	26
8.2. Suivi et évaluation .....	26
8.2.1. Satisfaction du client .....	26
8.2.2. Audit interne .....	26

8.2.3.	Mesure et suivi des procédés .....	27
8.2.4.	Mesure et suivi des produits .....	27
8.3.	Contrôle des produits non-conformes.....	30
8.3.1.	Retraitement d'un lot .....	30
8.3.2.	Récupération d'un lot .....	30
8.3.3.	Excipients retournés .....	31
8.3.4.	Rappel / Réconciliation des lots rappelés .....	31
8.4.	Analyse des données.....	31
8.5.	Amélioration .....	31
8.5.1.	Amélioration continue.....	31
8.5.2.	Actions correctives.....	31
8.5.3.	Actions préventives.....	31
ANNEXE A: REMARQUES CONCERNANT LES AUDITS.....		33
A1.	Introduction .....	33
A2.	Principes des BPF .....	33
A3.	Respect des principes des BPF .....	34
A4.	Considérations générales relatives aux audits.....	34
A5.	Points à contrôler lors de l'audit .....	35
A6.	Documentation et consultation des enregistrements .....	36

## **REMERCIEMENTS**

Ce guide a été conçu par les représentants des compagnies membres de la Fédération du Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC Fédération) et du Groupe de la Qualité Pharmaceutique (PQG).

L'IPEC et le PQG remercient le groupe de travail du grand nombre d'heures consacrées à la création de ce guide et à sa mise à disposition des membres de l'IPEC mais aussi, à un niveau plus large, à toute la communauté pharmaceutique travaillant avec les excipients.

L'IPEC et le PQG souhaitent également remercier les employés des contributeurs à l'élaboration de ce guide qui ont dédié le temps de travail et les ressources nécessaires sans lesquels ce guide n'aurait pas pu voir le jour.

## **EQUIPES DU PROJET**

### **IPEC**

Lars Albermann, Merck  
Wiebke Baehker, Merck  
Marta Cabrera, Croda  
Frederik De Vos, Janssen Pharmaceutica  
Rainer Fendt, BASF  
Albin Lannoy, Roquette Freres  
Roberto Mastrantonio, Eli Lilly  
Kevin McGlue, Colorcon  
Andreas Pfrengle, Grace  
Astrid Stockrahm-Uhling, DFE Pharma  
Beverley Stout, GlaxoSmithKline

### **PQG**

Ian McKeown, PQ Silicas  
Stephen Moss, GlaxoSmithKline

# GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES 2017

Rédigé par l'IPEC et le PQG

## 1. INTRODUCTION

### 1.1. Objet et domaine d'application

La qualité des excipients utilisés est un critère important pour assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments. Les excipients ont un champ d'action très large et sont un composant essentiel de la formulation des médicaments. L'apparence extérieure du médicament, sa stabilité ainsi que l'activation de la substance active comptent parmi les principales caractéristiques apportées par les excipients à la mise en forme pharmaceutique de celui-ci. Il est par conséquent crucial de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication des Excipients (BPF). La grande diversité des excipients ainsi que le large champ d'applications de ceux-ci rendent difficile l'élaboration d'un guide des BPF des excipients.

De plus en plus, les autorités de réglementation exigent des utilisateurs d'excipients qu'ils assurent la sécurité des patients en évaluant les risques et en appliquant des BPF appropriées à la fabrication et à la fourniture de chaque excipient. Ce document propose des BPF adaptées à la fabrication des excipients, et il est le fruit d'une initiative conjointe entre l'IPEC et le PQG. Il a été initialement publié en 2006 en mettant en commun les recommandations du Guide IPEC de 2001 « Bonnes Pratiques de Fabrication en Continu des Excipients Pharmaceutiques » (*IPEC Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2001*) et le Guide PQG « PS 9100 :2002 Excipients Pharmaceutiques » (*PS 9100:2002 Pharmaceutical Excipients*).

Ce document s'applique à la fabrication des excipients destinés à la production de médicaments. Il traite du système de gestion de la qualité et des principes des BPF nécessaires pour la fabrication par lots ou en continu. Il y est fait référence à d'autres publications ou principes, tels que les standards « *EXCiPACT GMP and GDP* » ou « *NSF/IPEC/ANSI-363 2014* ».

La fabrication de certains excipients pour des applications spéciales rencontre des problématiques supplémentaires qui ne sont pas traitées dans ce guide. On pense par exemple aux excipients utilisés pour des formulations parentérales, oculaires, pour inhalation, pour application sur des plaies ouvertes, aux excipients stériles ou exempts de pyrogènes.

Dans ce cas, il est recommandé de consulter les guides qui décrivent les pratiques détaillées pour la fabrication des médicaments concernés, et le cas échéant, de les adapter à l'excipient concerné.

Pour plus d'information concernant les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), se référer au guide IPEC « *Good Distribution Practices Guide* » (disponible uniquement en anglais).

### 1.2. Principes adoptés

#### 1.2.1. Le guide et son utilisation

Les excipients sont très variés et souvent utilisés dans des domaines autres que pharmaceutiques. Chaque fabricant doit réfléchir à la manière dont ce guide peut être appliqué à ses propres produits et procédés (par exemple la fabrication par lots comparée à la fabrication en continu).

Dans ce guide, les termes « BPF » et « Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur » (en anglais *cGMP*) sont considérés comme équivalents.

Les BPF rassemblent des recommandations de pratiques à mettre en place, sauf dans le cas où il est prouvé qu'elles ne sont pas applicables ou lorsqu'elles sont remplacées par une solution alternative assurant un niveau de qualité au minimum équivalent. A noter qu'il s'agit de recommandations et non des exigences auxquelles il est obligatoire de se conformer.



### 1.2.2. Domaine d'application

Le texte rassemble les recommandations nécessaires à la fabrication des excipients, mais n'est pas exhaustif. Les spécifications relatives aux exigences nationales ne seront pas présentées dans ce guide, qui se veut un texte à portée internationale. Les caractéristiques de chaque excipient ne seront également pas exposées.

### 1.2.3. Référence du système de qualité

Le système de gestion de la qualité choisi comme référence dans ce guide est le référentiel ISO 9001, adapté aux ateliers de fabrication. Un fabricant peut respecter le référentiel ISO avec ou sans certification en fonction de sa politique de gestion. Il ne s'agit donc pas d'une recommandation propre de ce guide. Néanmoins, une certification ISO présente l'avantage d'assurer aux clients que le système de gestion de la qualité du fournisseur a été approuvé de manière indépendante.

L'IPEC et le PQG considèrent que la fusion des principes BPF pour la fabrication des excipients au sein de l'ISO 9001 valorise non seulement la gestion de la qualité, mais aussi les procédures opératoires. L'entreprise peut également choisir une certification par rapport à un référentiel BPF des excipients tel que le standard EXCIPACT.

### 1.3. Structure

L'ordre des chapitres de ce document reprend celui des chapitres de l'ISO 9001:2008, étant donné que beaucoup de fabricants d'excipients utilisent déjà le référentiel ISO 9001 comme base pour leur système de gestion de la qualité. Des chapitres supplémentaires ont été ajoutés pour introduire les conseils additionnels de BPF lorsque ceux-ci ne sont pas couverts par les clauses de l'ISO 9001. Une révision future de ce guide suivant la structure des chapitres de ISO 9001:2015 est en préparation.

La section 3 donne une vision globale des critères des BPF applicables à la fabrication des excipients et le champ d'application de celles-ci.

Les sections 4 à 8 donnent des recommandations concernant les principes BPF et la mise en place d'un système de gestion de la qualité adapté à la fabrication des excipients. Les spécificités liées à certains types d'excipients ne sont pas traitées dans ce guide. Il appartient à chaque fabricant de prendre en compte ces spécificités et de les appliquer à son propre produit et ses propres procédés.

L'annexe A traite des problématiques d'audit des BPF des excipients et liste les critères les plus importants à prendre en compte lors de l'audit d'un site de fabrication.

## 2. DÉFINITIONS

Se reporter au glossaire de l'IPEC (en anglais) : *General Glossary of Terms and Acronyms*.

## 3. REMARQUES GENERALES

Les réglementations internationales régulant les médicaments exigent que ceux-ci soient élaborés, fabriqués, conditionnés et conservés en conformité avec les BPF. A la différence des médicaments et des substances actives pharmaceutiques, il n'existait auparavant que peu de lignes directrices concernant spécifiquement la fabrication des excipients.

### 3.1. Excipients

Les excipients sont des substances autres que les substances actives, qui ont été évaluées de façon appropriée quant à leur innocuité et qui sont incorporées de façon intentionnelle dans un dispositif de délivrance des substances actives.

Par exemple, un excipient peut :

- faciliter le procédé de fabrication du médicament ;
- améliorer ou maintenir la stabilité, la biodisponibilité ou la tolérance du patient ;

- faciliter l'identification du produit ;
- améliorer toute autre caractéristique concernant la sécurité, l'efficacité ou la délivrance du médicament au moment de son utilisation ou pendant sa conservation.

### **3.2. Mise en place des BPF des excipients**

Les BPF s'appliquent dès lors qu'une substance chimique est destinée à être utilisée comme composant d'un médicament. La fabrication des excipients doit être réalisée en conformité avec les principes des BPF décrites dans ce guide. L'objectif des BPF des excipients est de garantir que l'excipient fabriqué corresponde aux critères de qualité désirés. Les BPF des excipients ciblent particulièrement l'intégrité des produits, la prévention des contaminations et le respect des exigences réglementaires.

Les opérations de fabrication doivent être contrôlées et documentées ; les BPF telles que décrites dans ce guide doivent être mises en œuvre aux étapes critiques du procédé de fabrication défini par le fournisseur. Le contrôle de la qualité du produit doit se renforcer au fur et à mesure de l'avancement de la production.

Le choix de l'étape à partir de laquelle les BPF s'appliquent doit être justifié par une analyse de risques documentée et une connaissance approfondie du procédé. Ceci est généralement effectué en amont des étapes finales de fabrication, en utilisant par exemple des méthodes d'analyse de risques telles que l'HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Point*), la FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*) ou un schéma détaillé du procédé de fabrication. Il faut également prendre en compte d'autres critères tels que le type de fabrication (par lot ou en continu), l'utilisation d'équipements dédiés ou multi-produits, les procédés de fabrication en équipements clos ou ouverts (Voir aussi l'annexe A pour d'autres exemples).

## **4. SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ – SYSTÈMES QUALITÉ DES EXCIPIENTS**

### **4.1. Exigences générales**

Les principes décrits dans ce guide constituent un socle solide en ce qui concerne le système de gestion de la qualité à utiliser lors de la fabrication des excipients. Les fabricants d'excipients doivent identifier et mettre en place les procédés de gestion de la qualité nécessaires pour assurer la qualité des excipients produits, en tenant en compte des critères réglementaires, techniques, culturels et de l'environnement social. Les critères de gestion de la qualité doivent être appliqués de façon appropriée et proportionnée à chaque étape d'élaboration du produit, en tenant en compte des différents objectifs et des informations disponibles à chaque étape.

Les clients devront être informés lorsque des étapes, comme par exemple la fabrication, l'analyse ou toute autre opération pouvant affecter la qualité de l'excipient, sont sous-traitées (voir aussi § 7.2.3). La responsabilité finale concernant la qualité de l'excipient reste celle du fabricant, qui doit préalablement définir les mesures de contrôle à appliquer (voir aussi § 7.4.2).

### **4.2. Documentation**

#### **4.2.1. Généralités**

Les fabricants d'excipients doivent mettre en place une procédure pour contrôler les documents et les données nécessaires au système de gestion de la qualité. Les objectifs et la stratégie de l'organisation pour la mise en place des BPF doivent être décrits et documentés afin d'en faciliter une compréhension commune et une application cohérente.

#### **4.2.2. Documentation qualité**

Le fabricant d'excipients doit posséder une description détaillée du système de gestion de la qualité, de la politique qualité. La direction doit également s'engager à appliquer le niveau approprié de BPF et des procédures de gestion de la qualité comme exposé dans ce guide. Ce document doit détailler les modalités du système de gestion de la qualité, les références aux procédures principales et une description des liens entre les différents procédés de contrôle de la qualité. La documentation doit identifier et justifier l'étape à partir de laquelle les exigences des BPF des excipients s'appliquent de façon complète pour chacun des procédés.

### **4.2.3. Contrôle de la documentation**

Le fabricant d'excipients doit établir et maintenir les procédures appropriées pour le contrôle de la documentation relative à l'identification, la collecte, la numérotation, l'archivage, la conservation, la sécurité, la mise à jour et la mise à disposition des documents. Ceci comprend les documents réglementaires ainsi que les documents de référence qui font partie du système qualité.

Les procédés utilisés pour la fabrication des excipients doivent être documentés, mis en place et maintenus. De plus, des contrôles formels de l'approbation, la révision et la répartition des procédés doivent être effectués. Ces contrôles doivent garantir que la version des procédés utilisée au niveau opérationnel correspond bien à la version en vigueur, et que les versions antérieures ont été supprimées.

Les documents, ainsi que les changements subséquents apportés à ceux-ci, doivent être vérifiés et approuvés par une personne qualifiée et désignée avant d'être distribués aux services opérationnels, comme spécifié dans les documents. Les documents qui impactent la qualité du produit doivent être vérifiés et approuvés par le département Qualité (voir aussi § 5.5.1).

Les documents doivent inclure un numéro d'identification unique, un numéro de version et une date d'édition afin de faciliter l'identification du document le plus récent. Les documents qui concernent la qualité du produit doivent avoir un auteur bien défini. Le département qui est responsable d'émettre les documents doit également être clairement identifié. Dans la mesure du possible, les modifications et les motifs des modifications doivent être mentionnés.

La version des documents applicable doit être disponible sur le lieu de leur utilisation. Des procédures doivent être en place pour éviter l'utilisation involontaire de documents obsolètes et pour pouvoir identifier de tels documents, si ceux-ci sont conservés pour une quelconque raison.

Si un système d'archivage réglementaire existe, comme par exemple un DMF ou CEP s'appliquant aux excipients, des procédures doivent être en place pour en garantir une révision et une mise à jour périodique.

La documentation électronique doit satisfaire aux mêmes exigences de contrôle des documents décrites ci-dessus. Si des signatures électroniques sont utilisées sur les documents, celles-ci doivent être contrôlées et il doit être prouvé qu'elles procurent le même niveau de sécurité qu'une signature manuelle. Les documents et signatures électroniques doivent de plus satisfaire aux exigences réglementaires spécifiques des pays concernés.

### **4.2.4. Contrôle des entrées des bases de données**

Le fabricant d'excipients doit établir et maintenir des procédés permettant l'identification, la collecte, l'indexation, la correction, l'archivage, la conservation, la sécurité, la mise à jour et la destruction des enregistrements.

Les registres doivent être tenus à jour afin de montrer que le niveau de qualité requis est respecté et que le système de gestion de la qualité est efficace. Les registres doivent être lisibles et identifiables en fonction du produit concerné. Dans le cas d'activités sous-traitées, l'organisation doit définir quels dossiers, résultats et rapports doivent être conservés et par qui.

La saisie des informations dans les registres doit être claire, inaltérable, datée et signée par la personne ayant réalisé la tâche en question (sauf exception justifiée) et doit se faire immédiatement après la réalisation de la tâche concernée (dans l'ordre où sont réalisées les activités). Les corrections des registres doivent être datées et signées et doivent conserver la donnée initiale de manière lisible.

Les mesures appropriées doivent être mises en place pour garantir l'intégrité des données à tout moment. Par exemple, les résultats d'analyses et les calculs doivent pouvoir être comparés aux mesures et aux données originales. Les exigences d'intégrité des données s'appliquent de manière identique pour les données manuelles

(sur papier) et les données électroniques. Les risques inhérents à l'intégrité des données dépendent de la façon dont les données (ou dont le système générant ou utilisant les données) peuvent être configurées, et par conséquent potentiellement modifiées.

Les registres doivent être conservés pendant une période définie soit par la nature des excipients soit par la réglementation locale, et au moins pendant un an après la date de péremption ou de réanalyse de l'excipient. En l'absence de date de péremption ou de réanalyse, la période de conservation des documents doit être d'au minimum cinq ans. Les registres doivent être conservés et maintenus de manière à être facilement accessibles dans des locaux adaptés pour éviter au maximum les dégradations ou les destructions accidentelles.

Les certificats d'analyse et les certificats de conformité doivent être gérés selon une procédure de contrôle documentée.

Les registres électroniques doivent faire l'objet du même niveau de contrôle que ceux exigés pour les autres documents. Une attention particulière doit être portée à l'intégrité et au suivi des audits des données conservées électroniquement. Lorsqu'un système de signatures électroniques est utilisé, celles-ci doivent être authentifiées et sécurisées, et doivent également être en conformité avec les exigences réglementaires en vigueur.

### **4.3. Contrôle des modifications**

Se référer aux orientations du Guide en vigueur de l'IPEC « *Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients* » (disponible uniquement en anglais).

Les fabricants d'excipients doivent établir et maintenir des procédures documentées pour évaluer et valider les modifications qui pourraient avoir un impact sur la qualité de l'excipient, y compris l'impact sur tout dépôt réglementaire effectué par le fabricant ou par l'utilisateur d'excipient. Ceci pourrait par exemple inclure des modifications liées :

- au site de fabrication ;
- à l'échelle de fabrication ;
- au matériel de production ;
- au procédé de fabrication ;
- au conditionnement, à l'étiquetage et à la documentation ;
- aux matières premières utilisées pour la fabrication de l'excipient ;
- aux spécifications et aux méthodes d'analyse de l'excipient ;
- à la chaîne de distribution ;
- aux systèmes informatisés.

L'évaluation et l'approbation des modifications doivent avoir lieu avant leur mise en oeuvre. Le service Qualité doit approuver les modifications significatives qui pourraient impacter la qualité de l'excipient. Quand l'impact sur la qualité de l'excipient s'avère significatif, ces changements devront être communiqués aux clients, et le cas échéant aux autorités réglementaires. Les enregistrements du procédé de contrôle des modifications doivent être conservés. L'impact des modifications des procédés, des systèmes et des activités devra être évalué.

Les méthodes de gestion du risque qualité peuvent être utilisées pour évaluer les modifications proposées. Le degré d'efforts et de formalité de cette évaluation doivent être proportionnels au niveau de risque.

## **5. RESPONSABILITÉ DE LA DIRECTION**

### **5.1. Engagement de la direction**

La direction doit démontrer son engagement envers le système de gestion de la qualité et est responsable de l'efficacité de ce système. Le développement d'une politique de la qualité ainsi que l'établissement d'objectifs de qualité et de BPF permettent de réaliser cet engagement. Les exigences légales et réglementaires applicables doivent être déterminées et respectées.

La direction doit garantir que la politique de qualité, les objectifs de BPF, la définition des rôles, les responsabilités et l'organisation hiérarchique soient communiqués, compris et appliqués à tous les niveaux de l'organisation. Elle doit s'assurer que le système de gestion de la qualité atteigne les résultats attendus et elle doit promouvoir l'amélioration continue. Les progrès quant à la documentation des objectifs de qualité doivent être fréquemment contrôlés.

## **5.2. Service client**

La direction doit s'assurer que les exigences des clients en terme de BPF et toutes autres exigences applicables, soient définies et, le cas échéant, acceptées par le client, et respectées

Le fabricant d'excipients doit démontrer à ses clients l'efficacité de son système qualité. Ceci peut être fait au moyen d'audit, de certification par des tiers, ou par d'autres moyens.

## **5.3. Politique qualité**

La direction doit affirmer son engagement à mettre en œuvre une politique de qualité et un niveau de BPF approprié. Elle doit garantir que ceux-ci soient communiqués et mis en place dans les unités opérationnelles. La politique de qualité doit favoriser une amélioration continue du système de gestion de la qualité. L'équipe de direction doit participer à l'élaboration de la politique de qualité de l'entreprise et mettre à disposition les ressources adaptées pour son élaboration, sa mise en œuvre et son maintien.

## **5.4. Planification**

### **5.4.1. Objectifs de qualité**

La direction doit établir des objectifs appropriés qui respectent les BPF de façon à garantir que le fabricant d'excipients maintienne et améliore sa production. Ces objectifs doivent être mis en place à tous les niveaux de l'organisation ; ils doivent être mesurables et cohérents avec la politique de qualité.

### **5.4.2. Planification du système de gestion de la qualité**

La direction doit mettre à disposition les ressources adaptées pour assurer le respect des dispositions de ce guide. Il doit exister une procédure concernant l'identification des ressources nécessaires au respect des BPF. Une analyse des écarts (« *gap analysis* ») s'appuyant sur des audits réalisés en interne, par des clients, par des prestataires externes ou encore des inspections des autorités réglementaires, peut être utilisée dans le but d'identifier les besoins en ressources.

Lorsque des modifications sont planifiées et mises en place, la direction doit s'assurer que l'intégrité du système de gestion de la qualité est maintenue.

## **5.5. Responsabilité, autorité et communication**

### **5.5.1. Responsabilité et autorité**

La direction doit s'assurer que les responsabilités et les prises de décision soient clairement définies et diffusées au sein de l'organisation.

Il est de la responsabilité du département de la Qualité, ou le cas échéant d'un autre département approprié et indépendant de la production, de :

- garantir que les activités critiques pour la qualité sont bien identifiées et prises en charge ;
- approuver les fournisseurs de matériaux et de services pouvant impacter la qualité ;
- approuver ou rejeter les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les excipients terminés, en conformité avec les spécifications approuvées et en vigueur ;
- s'assurer qu'une révision des enregistrements de fabrication soit réalisée ;
- s'assurer qu'une enquête complète soit réalisée si des erreurs ou des déviations apparaissent ou sont identifiées lors de la révision des procédés et que cette enquête soit correctement documentée ;
- s'assurer que les actions préventives et correctives soient mises en place et efficaces ;

- participer à l'examen et l'autorisation des modifications importantes qui pourraient potentiellement affecter la qualité (voir aussi § 4.3) ;
- examiner et approuver les résultats des enquêtes qui concernent les déviations liées aux instructions de production, les problèmes d'analyses et de mesures, ainsi que les réclamations ;
- conserver la responsabilité de l'approbation ou du rejet de l'excipient dans le cas où il est produit, mis en œuvre, conditionné ou conservé par une autre compagnie prestataire de service ;
- garantir que les fournisseurs de services externalisés soient en conformité avec ce guide.

Le fabricant d'excipients peut déléguer certaines activités du service de qualité à d'autres entités si les contrôles appropriés sont en place et correctement documentés (par exemple, des audits périodiques, des actions de formation et de documentation).

Un organigramme par type de fonctions doit représenter les interactions entre départements ainsi que les interactions avec la direction générale de la compagnie. Les personnes ayant un impact potentiel sur la qualité des excipients doivent posséder une fiche de poste.

### **5.5.2. Représentation de la direction**

Le fabricant d'excipients doit désigner un représentant de la direction ayant une autorité managériale suffisante pour s'assurer que les dispositions de ce guide soient mises en place de façon adéquate. Le représentant doit rendre compte périodiquement à la direction de la conformité du système de gestion de la qualité, en mentionnant tout changement de clients et d'exigences réglementaires.

### **5.5.3. Communication interne**

Le fabricant d'excipients doit s'assurer que les systèmes appropriés sont en place pour communiquer les exigences de BPF ainsi que les exigences réglementaires, la politique de qualité, les objectifs de qualité et les procédures aux différents niveaux de l'organisation. Des informations concernant l'efficacité du système de gestion de la qualité doivent également être communiquées.

La direction doit être alertée rapidement en cas de situation critique liée à la qualité, (comme par exemple des rappels de produit). Ceci doit être fait suivant des procédures documentées.

## **5.6. Analyse par la direction**

### **5.6.1. Généralités**

La direction de la compagnie doit conduire des examens périodiques du système de gestion de la qualité afin de s'assurer que celui-ci soit en conformité avec ce guide.

L'examen de la qualité doit être enregistré et doit inclure les points d'amélioration et les modifications nécessaires du système de gestion de la qualité. Ces modifications doivent être évaluées et mises en place selon une procédure de gestion des modifications (voir § 4.3).

### **5.6.2. Éléments de l'analyse**

Les éléments de l'analyse par la direction peuvent inclure, par exemple :

- les résultats des précédents audits internes et externes ;
- les remarques des clients concernant la performance de la compagnie ;
- l'efficacité des procédés et la conformité des produits et des services ;
- les actions identifiées lors des précédentes analyses par la direction ;
- les réclamations des clients ;
- l'avancement des actions correctives et préventives ;
- les modifications susceptibles d'affecter le système de gestion de la qualité, les exigences réglementaires nouvelles, en cours de révision ou proposées.

### **5.6.3. Conclusions de l'analyse**

L'analyse par la direction doit identifier les ressources nécessaires et les champs d'amélioration identifiés concernant le système de gestion de la qualité ainsi que la conformité du produit vis-à-vis des exigences des clients et des autorités réglementaires. Une archive mentionnant les actions préconisées et prises doit être conservée.

## **6. GESTION DES RESSOURCES**

### **6.1. Mise à disposition des ressources**

L'organisation doit définir et mettre à disposition le personnel ayant le niveau de qualification adapté ainsi que les ressources (par exemple l'équipement, les matériaux, les ateliers et les bâtiments) permettant de mettre en place, de maintenir et d'améliorer le système de gestion de la qualité, et de fabriquer, conditionner, analyser, stocker et mettre sur le marché chaque excipient en conformité avec les prescriptions de ce guide.

### **6.2. Ressources humaines**

#### **6.2.1. Généralités**

Le personnel en charge des actions pouvant affecter la qualité des excipients doit avoir le niveau de formation et d'expérience adéquat aux tâches qui lui sont confiées. Ces exigences, ainsi que les tâches à réaliser, doivent être citées dans la fiche de poste (§ 5.5.1).

Les consultants prodiguant des conseils sur la conception, la production, le conditionnement, l'analyse ou le stockage doivent avoir un niveau d'éducation, une formation et une expérience suffisants pour pouvoir formuler des avis sur la question pour laquelle leurs services sont requis. Le nom, l'adresse, la qualification des consultants tout comme le type de services qu'ils prodiguent doivent faire l'objet d'informations documentées.

#### **6.2.2. Compétences, connaissance et formation**

Le fabricant d'excipients doit établir et maintenir des procédures permettant d'identifier les besoins en formation et de dispenser la formation nécessaire au personnel effectuant des activités ayant une incidence sur la qualité de l'excipient (y compris les prestataires externes et les contractuels). La formation doit couvrir les tâches particulières que chaque employé réalise, ainsi que les BPF en lien avec les fonctions du personnel.

Les besoins en terme de mise à jour de la formation doivent être évalués et définis. Les individus qualifiés doivent conduire la formation aux BPF à une fréquence régulière afin de garantir que les employés possèdent une connaissance adaptée des principes de BPF incluant la traçabilité des données. La direction doit mettre en place une formation continue et appropriée aux règles d'hygiène pour les employés qui manipulent les produits, pour que ceux-ci aient une compréhension satisfaisante des précautions nécessaires permettant d'éviter une contamination des excipients.

Le programme de formation doit permettre au personnel de comprendre que tout manquement aux procédures peut avoir un effet sur la qualité finale du produit telle qu'attendue par le client.

#### **6.2.3. Hygiène du personnel**

Afin de protéger les excipients de toute contamination, l'organisation doit conduire une analyse de risques et la documenter pour identifier les zones où l'excipient risque d'être contaminé par le personnel ou ses activités. Seul le personnel autorisé peut entrer dans les bâtiments et les installations définis comme des zones à accès limité.

Lorsque cela est requis, les membres du personnel doivent porter des vêtements propres et appropriés à l'activité à laquelle ils participent, et ces vêtements doivent être changés au besoin. Les équipements de protection supplémentaires adaptés à l'activité peuvent inclure des masques, des gants et des protections d'avant-bras. Les bijoux et autres objets susceptibles d'être égarés, y compris ceux placés dans une poche, doivent être enlevés ou recouverts.

Les employés doivent avoir de bonnes pratiques d'hygiène et d'assainissement. Toute personne présentant des signes apparents de maladie ou des lésions ouvertes (identifiées soit par un examen médical, soit par l'observation d'un responsable) qui pourraient altérer la sécurité ou la qualité de l'excipient doit être privée de tout contact direct avec l'excipient fini, ainsi qu'avec les matières premières, les articles de conditionnement et les intermédiaires. Cette mesure persiste jusqu'à ce que la condition de l'individu soit revenu à la normale ou qu'il soit constaté par des personnes compétentes que l'état de l'employé ne peut pas compromettre la qualité ou la sûreté de l'excipient. Le personnel est tenu d'informer sa hiérarchie de tout problème d'ordre hygiénique susceptible d'avoir un effet négatif sur l'excipient.

La conservation et la consommation de nourriture, boissons, médicaments, tabac ou produits similaires ne doivent être autorisées que dans des zones spécifiques et séparées des zones de production.

### **6.3. Infrastructures**

Les infrastructures doivent être conçues, gérées, utilisées, nettoyées et maintenues en conformité avec les principes des BPF afin de garantir la qualité des excipients et d'éviter les contaminations (y compris, lorsque la qualité de l'excipient l'exige, le contrôle des particules, le contrôle microbiologique et le contrôle de la qualité de l'eau).

Une analyse de risques documentée, basée sur l'utilisation prévue des locaux et du matériel, doit être conduite pour identifier les zones dans lesquelles l'excipient court le risque d'être contaminé à cause de défauts constatés dans les infrastructures ou les locaux.

#### **6.3.1. Locaux et installations**

La prévention de la contamination doit être prise en compte dans la conception des procédés de fabrication et des installations, en particulier lorsque l'excipient est exposé. Les bâtiments et les installations où sont réalisés la fabrication, le traitement, le conditionnement ou le stockage doivent être maintenus dans un bon état d'entretien. Ils doivent avoir une taille, une conception et une localisation adaptées et facilitant les opérations de nettoyage, de maintenance et plus généralement d'utilisation selon le type de procédé.

Les procédés de fabrication associés à la production de produits hautement sensibilisants ou toxiques (par exemple des herbicides ou des pesticides) doivent être réalisés dans des locaux dédiés ou doivent utiliser des équipements bien distincts et séparés de ceux utilisés pour la fabrication des excipients. Si ceci n'est pas réalisable, les actions nécessaires et appropriées doivent être mises en place pour éviter toute contamination croisée (par exemple : nettoyage, inactivation). L'efficacité de ces mesures doit pouvoir être démontrée.

Le cas échéant, les locaux doivent être spécifiquement adaptés au prélèvement et à l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des excipients terminés.

#### **6.3.2. Équipements de fabrication**

Les équipements utilisés lors de la fabrication, du conditionnement, de l'analyse et du stockage des excipients doivent être maintenus en bon état. Ils doivent avoir la taille, la conception et la localisation adaptées pour faciliter les opérations de nettoyage, de maintenance et plus généralement d'utilisation selon le type de procédé (par exemple des productions en continu ou par lots). Une attention particulière doit être portée aux risques d'endommagement ou de casse lorsque des équipements en verre sont utilisés.

L'équipement doit être réceptionné et autorisé avant d'être mis en service pour en garantir le bon fonctionnement.

L'utilisation, le nettoyage et la maintenance de tout équipement important en terme de qualité doivent être consignés. L'état des équipements doit être facilement consultable.



Lorsqu'un équipement est placé en extérieur, les mesures appropriées doivent être mises en place pour réduire le risque sur la qualité de l'excipient qui serait imputable à l'environnement ambiant (par exemple : fabrication en circuit fermé).

#### **6.3.2.1. Conception des équipements**

Les équipements utilisés pour la fabrication doivent être construits de manière à ce que les surfaces en contact avec les produits ne puissent pas réagir, ni relarguer ou absorber de substances et ne puissent donc pas altérer la qualité de l'excipient. Les substances utilisées comme adjuvants pour la mise en œuvre des opérations de fabrication, telles que les lubrifiants ou les liquides réfrigérants, ne devraient pas, de préférence, entrer en contact avec les matières premières, les intermédiaires, les excipients ou les articles de conditionnement. Lorsqu'un contact entre ces substances est possible, les substances utilisées doivent être de qualité alimentaire.

Les équipements doivent être conçus de façon à minimiser les sources de contamination causées par un contact direct avec les opérateurs au moment d'activités telles que la décharge des sacs de centrifugeurs, l'utilisation de tuyaux de transfert (notamment ceux utilisés pour les transferts de poudres), ainsi que les opérations de séchage et de pompage. La conception des équipements de transfert doit être évaluée en termes d'hygiène. Les équipements avec des éléments mobiles ou démontables doivent être évalués au niveau des joints et de l'emballage afin de limiter le risque de contamination.

#### **6.3.2.2. Maintenance des équipements**

Des procédures documentées doivent être établies et suivies pour l'entretien du matériel nécessaire utilisé dans la fabrication, la transformation, l'emballage, les essais ou la conservation de l'excipient.

La maintenance des équipements importants utilisés pour la fabrication, le conditionnement, l'analyse et la manipulation des excipients doit suivre des procédures documentées. Il doit y avoir des registres sur l'utilisation et l'entretien de l'équipement essentiel à la qualité. Ces registres peuvent prendre la forme d'un journal, d'une base de données informatique ou de toute autre documentation appropriée.

#### **6.3.2.3. Systèmes informatiques**

L'utilisation et la maintenance des systèmes informatiques susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des excipients doivent être suffisamment contrôlées. Ceci doit permettre d'empêcher tout accès non autorisé et toute altération de l'équipement informatique, du logiciel ou des données. Ces mesures de contrôle doivent inclure :

- la description et les procédures démontrant que l'équipement informatique et les logiciels fonctionnent correctement ;
- les procédures pour la vérification des équipements à intervalles réguliers ;
- la sauvegarde de copies exactes, appropriées et régulières, ou un système d'archivage tel que des copies du programme informatique et des fichiers ;
- la garantie que les modifications puissent être tracées, vérifiées et documentées et que seules les personnes autorisées puissent réaliser ces actions (voir chapitres 4.2.4 et 4.3).

#### **6.3.3. Autres équipements**

Les équipements utilisés pour la fabrication, le stockage ou le transfert des matières qui pourraient avoir un impact sur la qualité des excipients doivent être évalués et les actions appropriées doivent être mise en place pour contrôler les risques de contamination ou de contamination croisée. Ceci concerne par exemple les productions et alimentations en azote, en air comprimé ou en vapeur.

#### **6.3.4. Eau**

Il doit être démontré que l'eau utilisée pour fabriquer les excipients présente un niveau de qualité satisfaisant quant à l'utilisation qui en est faite. Sauf exception dûment justifiée, l'eau utilisée en fabrication doit respecter au

minimum la qualité de l'eau potable telle que décrite dans le guide correspondant de l'OMS (*Guidelines for Drinking-water Quality*).

Dans le cas où des spécifications physico-chimiques ou microbiologiques plus strictes que celle de l'eau potable sont nécessaires, ou que la qualité « eau potable » n'est pas suffisante, il est nécessaire de définir les tests appropriés et les critères d'acceptation appropriés, comme par exemple les caractéristiques chimiques ou physiques, la contamination microbiologique totale ou des limites en germes indésirables ou en endotoxines.

Lorsque l'eau utilisée en production subit un traitement par le fabricant d'excipients pour atteindre le niveau de qualité requis, le procédé de traitement de l'eau doit être décrit et contrôlé avec des limites d'action appropriées.

Afin de contrôler le risque de contamination des excipients, l'eau qui est en contact avec les excipients doit être distribuée avec une pression continuellement positive (ou tout autre moyen pour éviter les inversions de flux) et avec un système exempt de tout défaut.

Dans le cas d'une variation de la qualité de l'eau ou d'interruptions de l'alimentation, la reprise de l'utilisation normale ne doit pas intervenir avant qu'il ne soit démontré que la qualité de l'eau a bien été rétablie. La preuve que de telles interruptions n'ont pas eu d'effet sur la qualité de l'excipient doit être établie et documentée.

#### **6.4 Environnement de travail**

Lorsque les excipients sont exposés pendant la fabrication, l'environnement de travail doit être adapté pour réduire autant que possible les contaminations, y compris les contaminations croisées. Une analyse de risques documentée doit être conduite afin de définir les contrôles nécessaires. Cette analyse de risques doit considérer les points suivants, le cas échéant :

- système de traitement de l'air ;
- nécessité d'environnement contrôlé ;
- conditions de propreté et d'hygiène ;
- contrôle des nuisibles ;
- ségrégation et élimination des déchets.

Lorsque l'entretien de l'environnement est essentiel à la qualité des excipients, les contrôles correspondants doivent être documentés.

##### **6.4.1. Traitement de l'air**

Lorsque l'analyse de risques a mis en évidence la nécessité d'un système de traitement de l'air, le fabricant d'excipients doit pouvoir démontrer son efficacité.

Les systèmes de traitement de l'air mis en place dans les unités de fabrication des excipients doivent être conçus afin d'empêcher les contaminations et les contaminations croisées. Dans le cas de locaux dédiés à la fabrication d'un même excipient, il est envisageable de recycler une portion de l'air évacué au sein de la même zone. L'adéquation d'un tel système dans une zone à usages multiples, en particulier si plusieurs produits sont traités simultanément, doit être évaluée en vue d'une éventuelle contamination croisée.

##### **6.4.2. Environnements contrôlés**

Un environnement contrôlé peut s'avérer nécessaire pour éviter des contaminations ou une dégradation due à une exposition à la chaleur, à l'air ou à la lumière. Le niveau de protection nécessaire peut être différent selon l'étape du procédé.

Dans le cas où la nécessité d'un environnement contrôlé a été identifiée lors de l'analyse de risques, une surveillance doit être mise en place pour en montrer l'efficacité et pour assurer la qualité des produits (par exemple une atmosphère inerte ou une protection contre la lumière). Lorsqu'une atmosphère inerte est requise, le gaz doit être considéré et traité comme une matière première. En cas d'interruption de l'environnement

contrôlé, il est nécessaire de documenter les preuves et les justifications appropriées permettant de montrer que celle-ci n'a pas altéré la qualité des excipients. L'importance des problèmes liés aux environnements contrôlés grandit au fur et à mesure que la fabrication se rapproche du procédé de fabrication du produit fini.

#### **6.4.3. Nettoyage et désinfection**

Une propreté adéquate est un facteur important dans la conception des installations de fabrication des excipients. Les bâtiments utilisés pour la production, la transformation, le conditionnement ou le stockage d'un excipient doivent être maintenus dans des conditions de propreté et d'hygiène satisfaisantes et appropriées au type de procédé (par exemple fabrication en circuit ouvert ou fermé).

Des procédures documentées doivent définir les responsabilités en ce qui concerne le nettoyage et la désinfection lorsque le maintien de conditions sanitaires contrôlées est important pour la qualité de l'excipient. Ces procédures doivent décrire de façon détaillée les fréquences de nettoyage, les méthodes, les ustensiles et les produits devant être utilisés pour le nettoyage des locaux et des équipements. Ces procédures doivent être suivies et les opérations de nettoyage doivent être consignées.

Lorsque des désinfectants ou des détergents sont nécessaires pour le nettoyage, leur pertinence doit être définie sur la base d'une analyse de risques documentée.

#### **6.4.4. Contrôle des nuisibles**

Les locaux doivent être exempts d'invasion de rongeurs, d'oiseaux, d'insectes ou de tout autre nuisible.

Les mesures spécifiques de contrôle des nuisibles peuvent être déterminées au moyen d'une analyse de risques. Celle-ci peut être menée par un prestataire spécialisé dans ce domaine. Le programme de prévention des nuisibles doit être documenté par le fabricant d'excipients. L'utilisation appropriée de rodenticides, d'insecticides, etc. doit être documentée. Lorsqu'un prestataire réalise le contrôle des nuisibles, un contrat de prestation doit être établi (7.4.2).

Certaines matières premières, et plus particulièrement les matières d'origine végétale, peuvent contenir une contamination inévitable comme par exemple des souillures animales ou des infestations. Des méthodes de contrôle appropriées doivent être mises en place par le fabricant pour empêcher une augmentation de ce type de contamination ou d'invasion dans les zones de stockage et leur propagation dans les autres parties de l'usine.

#### **6.4.5. Éclairage**

L'éclairage doit être adapté aux opérations de nettoyage, de maintenance et de fonctionnement. Lorsque l'excipient est exposé à l'environnement de production ou de stockage, le système d'éclairage doit être incassable ou correctement protégé.

#### **6.4.6. Évacuation**

Les tuyaux d'évacuation doivent être de taille adaptée dans les zones de stockage de l'excipient ou lorsque celui-ci est en contact direct avec l'environnement de travail. Lorsque l'évacuation est connectée directement à l'égout, le circuit doit être équipé d'un dispositif anti-reflux tel qu'un siphon ou tout autre système mécanique empêchant tout refoulement d'air.

#### **6.4.7. Installations sanitaires**

Les installations sanitaires pour le personnel doivent être entretenues afin de garantir un niveau d'hygiène satisfaisant et doivent comprendre un accès à l'eau chaude et froide, du savon ou des produits nettoyants, des dispositifs de séchage à l'air chaud ou des serviettes à usage unique. Les toilettes doivent être séparées des zones de travail, tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent être mis à la disposition du personnel lorsque cela a été signalé dans l'analyse documentée des risques liés à l'hygiène du personnel (voir § 6.2.3).

#### **6.4.8. Gestion des déchets**

Les déchets doivent être isolés, correctement étiquetés et entreposés en fonction de leur catégorie (par exemple déchets chimiques, biologiques, dangereux, etc.). Les déchets doivent être évacués rapidement. Dans le cas contraire, ils doivent être étiquetés et stockés de manière adaptée.

### **7. RÉALISATION DES OPÉRATIONS**

#### **7.1. Planification des productions**

Le fabricant d'excipients doit organiser et développer les procédés et les contrôles nécessaires à la fabrication des produits.

Ces planifications et ces contrôles doivent correspondre aux procédés de fabrication, aux spécificités de l'excipient ainsi qu'à l'équipement et aux locaux utilisés pour la fabrication du produit.

Les points les plus importants de la planification et du contrôle d'un procédé maîtrisé doivent inclure, le cas échéant :

- un programme documenté d'évaluation des matières essentielles en terme de qualité, incluant les intermédiaires de fabrication et les excipients, et prenant en compte les spécificités appropriées, les plans d'échantillonnage et les procédures d'analyse et de libération ;
- l'enregistrement et l'actualisation des registres (voir aussi § 4.2.4) qui prouvent que le planning initial a bien été respecté et qui permettent de montrer la traçabilité des opérations (voir aussi § 7.5.3.1) ;
- la disponibilité des ressources adéquates pour mettre en place ce programme et ces contrôles ;
- les programmes de contrôle de l'hygiène et des environnements contrôlés réduisant les risques de contamination ;
- les procédures décrivant les activités liées au stockage et à la distribution des excipients ;
- les actions identifiées à la suite des analyses de risques correspondantes.

#### **7.2. Processus liés au client**

##### **7.2.1. Définition des exigences liées au produit.**

Le fabricant d'excipients doit déterminer le niveau de qualité, l'étiquetage et les exigences concernant la distribution au client. Des exigences supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires selon les spécificités particulières exigées par les clients, la législation ou les autorités réglementaires concernées.

Ceci peut inclure :

- les exigences générales de la pharmacopée ;
- les critères TSE/BSE ;
- les solvants résiduels ;
- les impuretés élémentaires ;
- les impuretés liées aux matières premières d'origine naturelle, telles que les mycotoxines ou les résidus de pesticides.

Les exigences qui ne sont pas spécifiquement mentionnées par les clients mais qui sont nécessaires à l'usage du produit doivent également être prises en compte.

Les exigences mentionnées ci-dessus peuvent être détaillées dans un accord qualité. Pour des instructions plus détaillées, se référer à la version en vigueur du modèle de contrat qualité de l'IPEC (« *The IPEC Quality Agreement Guide and Templates* »).

Une actualisation des dispositions adoptées ci-dessus doit pouvoir être initiée par chacune des deux parties (voir aussi § 4.3 et 7.2.2).

### **7.2.2. Révision des exigences liées au produit**

Le fabricant d'excipients et le client doivent s'accorder avant de commencer les approvisionnements en ce qui concerne les exigences définies au paragraphe 7.2.1. Le fabricant doit posséder les équipements et la capacité de production permettant de garantir que les critères d'acceptation, préalablement décidés de façon conjointe, seront respectés en permanence. Lorsque les exigences définies au paragraphe 7.2.1 sont modifiées, cette évaluation doit être répétée avant que les approvisionnements ne reprennent.

### **7.2.3. Communication au client**

Des processus devraient exister pour :

- fournir des informations exactes et précises au client, le cas échéant comprenant des documents contrôlés (voir aussi § 4.2.3) ;
- mettre à disposition les réponses aux demandes de renseignements des clients, ainsi que les contrats et les exigences relatives à la gestion commandes ;
- communiquer l'origine et la traçabilité des excipients au client ;
- informer le client des problèmes identifiés après la livraison de l'excipient ;
- documenter et répondre de façon satisfaisante au client en cas de réclamation ou de commentaire ;
- informer officiellement le client en cas de changement significatif (voir § 4.3).

Pour plus de précision en ce qui concerne les informations liées aux modifications, se référer à la version en vigueur du Guide IPEC « *Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients* ».

## **7.3. Conception et développement**

Le Standard ISO 9001 inclut les conditions nécessaires pour garantir le contrôle de la conception et du développement. Il est donc recommandé aux compagnies impliquées dans de telles activités de se rapporter à l'ISO 9001.

Les exigences de BPF telles que décrites dans ce document ne sont pas toujours entièrement applicables lors de la conception et du développement d'un nouvel excipient et/ou d'un nouveau procédé de fabrication. Néanmoins, les lots d'excipients fabriqués lors du développement qui sont destinés à être utilisés dans des médicaments devraient être fabriqués en conformité avec les dispositions de ce guide lorsqu'elles sont applicables.

## **7.4. Les achats**

### **7.4.1. Procédure d'achat**

Une analyse de risques peut être utilisée pour déterminer les matières et services importants en terme de qualité (par exemple les fabricants ou les laboratoires sous-traitants). Les fabricants d'excipients doivent disposer d'un système documenté de sélection et d'approbation des fournisseurs. Le service qualité est responsable de l'approbation des fournisseurs ; celle-ci doit être fondée sur une évaluation documentée du système de gestion de la qualité du fournisseur, incluant les preuves que ceux-ci sont capables de respecter continuellement les accords définis. Des audits réguliers des sites de production du fournisseur peuvent être requis. Ces activités d'évaluation et d'approbation des fournisseurs doivent être consignées dans un registre.

L'achat des produits doit se faire auprès de fournisseurs approuvés et selon des spécifications acceptées.

### **7.4.2. Informations liées aux achats**

Les contrats d'achat doivent décrire le matériel ou le service commandé comprenant, lorsque cela est nécessaire à la qualité de l'excipient, les éléments suivants :

- le nom, le type, la catégorie, le niveau de qualité, le code de référence ou tout autre élément permettant d'identifier de façon précise la matière première et son conditionnement ;
- les schémas descriptifs, les exigences liées au procédé et toute autre donnée technique y compris celles nécessaires pour l'approbation ou la qualification des produits, des procédures, de l'équipement de production et du personnel ;
- la respect des chapitres correspondants de ce guide concernant les sous-traitants de fabrication ou d'analyse concernés ;
- une déclaration visant à informer le fabricant d'excipients de tout changement significatifs lié à la qualité des matières premières.

### **7.4.3. Contrôle des produits achetés**

Des procédures doivent être en place concernant le contrôle des marchandises entrantes décrivant l'approbation et la publication de produits essentiels à la qualité.

A sa réception, chaque produit important pour la qualité doit être conservé en quarantaine et ne doit pas être utilisé avant sa décharge. Un système de quarantaine satisfaisant peut être établi grâce à un système d'étiquetage adapté, une signalétique définie et/ou d'autres systèmes manuels de documentation. Lorsque les inventaires et la quarantaine sont gérés par un système informatisé remplaçant un contrôle physique des stocks, celui-ci doit interdire l'utilisation de matières qui n'ont pas été préalablement validées.

Un système de quarantaine peut s'avérer impossible à mettre en place dans le cas des matières approvisionnées par un réseau de tuyauterie. Le fabricant d'excipients doit alors établir un contrat avec le fournisseur afin d'être alerté de l'usage de tout produit qui ne serait pas conforme aux spécifications.

Les opérations de prélèvements doivent être réalisées selon des conditions définies, des méthodes d'échantillonnage écrites et par le biais de procédures et d'outils de prélèvement permettant d'éviter les contaminations ou les contaminations croisées.

Les matières essentielles à la qualité doivent être testées ou vérifiées avant d'être utilisées. La vérification doit comprendre l'examen du certificat d'analyse du fournisseur et si possible, au moins un essai d'identification. Le programme des essais analytiques doit être organisé de manière à différencier les analyses de routine des tests occasionnels ou bien seulement effectués pour de nouveaux fournisseurs.

Les livraisons en vrac doivent s'accompagner de contrôles supplémentaires permettant de confirmer l'absence de contamination et la pureté des produits (par exemple grâce à l'utilisation de containers dédiés, de scellés inviolables, d'un certificat de nettoyage, de tests analytiques et/ou d'un audit des fournisseurs).

Ces procédures, ainsi que les opérations effectuées et les résultats correspondants, doivent être documentés.

## **7.5. Production et fourniture de services**

### **7.5.1. Contrôle de la production et de la prestation de service**

Les activités de production doivent être conduites dans des conditions contrôlées (voir aussi le paragraphe § 7.1).

Des exemples spécifiques des contrôles essentiels sont détaillés dans les paragraphes suivants (certains ne s'appliquent pas à tous les types d'excipients).

#### **7.5.1.1. Instructions de fabrication et registres**

Il est nécessaire de disposer des instructions de production et des registres correspondants. Néanmoins ceux-ci peuvent varier selon le type de procédé, comme par exemple des productions par lots par rapport à des productions en continu.

Un document contrôlé qui décrit la méthode de production de l'excipient (par exemple, des instructions de production types, des modèles de registre de production et de contrôle, des définitions des procédures, etc.) doit être disponible.

Pour la fabrication par lots, une copie exacte des instructions types de fabrication doit être disponible dans la zone de production. Dans le cas de fabrication en continu, un enregistrement chronologique continu doit être en place.

Des registres doivent être disponibles pour chaque lot d'excipients fabriqués et doivent comprendre des informations complètes sur la production et le contrôle de chaque lot. En ce qui concerne les productions en continu, la notion de lot et les registres correspondants doivent être définis (par exemple par rapport à une durée ou à une quantité de production). Les registres peuvent être conservés à différents endroits mais doivent toujours être facilement accessibles.

Les registres importants pour la qualité de l'excipient doivent comporter les éléments ci-dessous, qu'il s'agisse de fabrication en continu ou par lots :

- la date et l'heure à laquelle chaque étape a été réalisée ;
- un journal des paramètres-clefs de vérification et leur conformité par rapport à la plage de fonctionnement tolérée ;
- l'identification des personnes réalisant ou vérifiant chaque étape importante de production ou de contrôle, ainsi que les personnes chargées de la vérification de ces actions (par exemple cette identification peut se faire par des initiales reliées à un enregistrement des signatures) ;
- l'identification des principaux équipements et chaînes de production utilisés ;
- la traçabilité des matières utilisées, comme par exemple le numéro de lot et la quantité de matière première ou d'intermédiaire utilisée, le moment auquel celle-ci a été introduit dans la fabrication, etc.;
- les résultats des analyses de laboratoire et des contrôles en cours de production ;
- la quantité produite pour chaque lot et une déclaration de la cohérence par rapport au pourcentage de rendement théorique, sauf si cela n'est pas mesurable (par exemple dans le cas de certaines productions en continu) ;
- l'inspection des zones de conditionnement et d'étiquetage avant et après leur utilisation ;
- les registres de contrôle d'étiquetage ;
- la description du conditionnement et du scellage des contenants des excipients produits ;
- la description des échantillonnages réalisés ;
- les écarts et les non-conformités détectés, ainsi que les enquêtes correspondantes ;
- les résultats de la vérification finale du produit.

#### **7.5.1.2. Nettoyage des équipements**

Une analyse de risques peut être utilisée par le fabricant d'excipients pour concevoir et justifier les procédures de nettoyage et de désinfection. Leur efficacité doit être démontrée par rapport à des critères d'acceptation préalablement déterminés. Dans le cas d'ateliers non dédiés et utilisés pour la production de plusieurs produits, une stratégie de « modélisation par type de produits » peut être utilisée pour justifier de l'adéquation de la procédure (en regroupant des produits présentant des caractéristiques similaires).

Les procédures de nettoyage et de désinfection doivent être documentées. Elles doivent être suffisamment détaillées pour permettre à chaque opérateur de nettoyer et de désinfecter chaque type d'équipement de façon efficace et reproductible (voir aussi paragraphe § 6.4.3.). L'application de ces procédures doit être enregistrée.

Les équipements et les ustensiles ayant un effet important sur la qualité des excipients doivent être nettoyés et désinfectés à intervalle approprié de manière à lutter contre les contaminations et les contaminations croisées de l'excipient. La documentation doit permettre de justifier ces intervalles.

Lorsque l'utilisation de désinfectants ou de détergents est nécessaire pour les opérations de nettoyage, leur pertinence doit être évaluée et documentée.

L'état de propreté des équipements doit être identifiable de façon immédiatement lisible et doit faire l'objet d'un enregistrement.

Lorsque l'équipement est utilisé pour plusieurs produits, il est important de pouvoir retracer son utilisation précédente, de façon à pouvoir conduire des examens par rapport aux contaminations croisées ou la possibilité d'une telle contamination (voir aussi § 7.5.1.7.).

Il n'est pas rare d'observer des transferts résiduels de produit sur le lot suivant lors d'une campagne de production ; ceci est toléré étant donné que le nettoyage entre deux lots du même excipient n'est normalement pas requis pour maintenir le niveau de qualité.

Les produits qui libèrent des résidus ne pouvant pas être éliminés de façon efficace doivent être fabriqués dans des équipements dédiés.

#### **7.5.1.3. Solvants recyclés, liqueurs mères et cristallisation de deuxième génération**

L'utilisation de matériaux recyclés ou récupérés contenant des fragments d'excipients, de réactifs ou d'intermédiaires doit être justifiée.

Lorsque les produits sont récupérés et réutilisés, il est nécessaire, qu'il s'agisse du même procédé ou d'un procédé différent, qu'ils soient conformes aux spécifications appropriées avant d'être réutilisés ou d'être mélangés avec d'autres produits acceptés.

De telles pratiques doivent être décrites dans les registres de production ou les journaux afin de permettre une bonne traçabilité.

#### **7.5.1.4. Mélanges**

Les mélanges réalisés pour assurer l'homogénéité des lots ou pour faciliter leur traitement doivent se faire de façon contrôlée et documentée. Si l'objectif recherché est de garantir l'uniformité du lot, ceci doit être réalisé de sorte que le mélange soit aussi homogène que possible et qu'il soit reproductible d'un lot à l'autre.

D'autres opérations de mélange de lots d'excipients peuvent être acceptées, comme par exemple :

- le mélange de petits lots pour augmenter la taille du lot final ;
- le mélange de « résidus de lots » (c'est-à-dire de petites quantités de produits venant d'un ou plusieurs lots) du même produit pour constituer un lot d'excipient unique.

Les opérations de mélange doivent faire l'objet d'une documentation permettant de retracer chacun des lots utilisés dans le mélange.

Les opérations de mélange doivent être contrôlées afin que l'homogénéité des lots assemblés soit assurée.

Le lot issu d'un mélange doit être analysé et conforme aux spécifications définies. La date d'expiration ou de réanalyse du lot issu d'un mélange doit être justifiée.

Voir aussi le paragraphe § 8.3, Contrôle des produits non-conformes.

#### **7.5.1.5. Contrôles en cours de fabrication**

Le contrôle en cours de fabrication, l'échantillonnage et les tests doivent être effectués selon des procédures documentées. Ces contrôles en cours de fabrication peuvent être basés sur le suivi du procédé de fabrication ou sur les analyses réalisées à des intervalles ou des lieux définis.

Les échantillons en cours d'inspection doivent être étiquetés correctement. Ils ne doivent pas être replacés en production ni être réincorporés dans le lot terminé.



Les résultats des contrôles en cours de fabrication doivent être enregistrés et vérifiés conformément aux paramètres définis pour le procédé de fabrication ou par rapport aux limites acceptables. Les consignes de travail doivent définir les procédures à suivre et l'usage des données d'inspection et de test lors du contrôle du procédé. Ces instructions doivent mentionner les actions à mettre en œuvre lorsque les résultats sont en dehors des limites spécifiées. Lorsque la décision de poursuivre la fabrication est prise par le département de production, les essais définis doivent être réalisés par du personnel formé et les résultats doivent être enregistrés.

#### **7.5.1.6. Emballage et étiquetage**

Des procédures appropriées doivent permettre de protéger la qualité et la pureté de l'excipient lors de l'emballage mais aussi de garantir un étiquetage correct sur chacun des contenants. Les opérations d'emballage et d'étiquetage doivent être conçues de façon à empêcher les mélanges.

Des procédures doivent permettre de vérifier que les étiquettes correctes ont été imprimées et éditées et que ces étiquettes mentionnent les bonnes informations. Les informations sur les étiquettes doivent y figurer de façon indélébile. Les procédures doivent également stipuler que les étiquettes en excès doivent être immédiatement détruites ou retournées dans un espace de stockage contrôlé. Les étiquettes en excès mentionnant un numéro de lot doivent être détruites. Les ateliers de conditionnement et d'étiquetage doivent être inspectés immédiatement avant d'être utilisés, de manière à s'assurer que toutes les matières qui ne sont pas nécessaires pour la prochaine opération d'emballage ont bien été retirées de la zone. Les conclusions de cette inspection doivent être consignées.

Lorsque les excipients sont étiquetés directement sur la chaîne de conditionnement, emballés dans des boîtes pré-imprimées ou expédiés en vrac, la documentation associée au système utilisé doit respecter les consignes des procédures ci-dessus.

Les opérations de reconditionnement et de ré-étiquetage doivent être conduites en conformité avec les recommandations du chapitre 7 du guide IPEC « *Good Distribution Practices* ».

#### **7.5.1.7. Enregistrement des équipements utilisés**

Les registres de l'utilisation d'équipements essentiels à la qualité doivent être conservés. Ces registres doivent permettre de déterminer la séquence des opérations de nettoyage, de maintenance et de production.

### **7.5.2. Validation des processus de production et de prestation de services**

La notion de validation des procédés est cruciale pour garantir que le procédé de fabrication de l'excipient permette de produire de manière constante un excipient conforme aux spécifications définies.

Le programme de validation complet, tel qu'il est généralement réalisé dans l'industrie pharmaceutique, ne peut pas toujours être conduit par les fabricants d'excipients ; néanmoins, la seule analyse du produit peut ne pas être suffisante pour mettre en évidence les variations qui pourraient apparaître.

Le fabricant d'excipients doit démontrer la cohérence des opérations du procédé de fabrication en se référant à la connaissance des paramètres du procédé, les caractéristiques du produit et leur interaction.

La connaissance du procédé peut se fonder sur les études liées à la faisabilité du procédé, des données de développement et de transposition d'échelle ou des revues périodiques du produit. Lorsqu'une modification importante est effectuée, son effet sur la faisabilité du procédé doit être évalué et documenté.

### **7.5.3. Identification et traçabilité**

L'identification et la traçabilité sont des exigences qui concernent les éléments ayant un impact important sur la qualité, tels que les matières premières, les emballages, les intermédiaires et les excipients finis. Les documents qui permettent d'améliorer la traçabilité, comme par exemple les certificats d'analyse, doivent être joints à chaque livraison comme convenu avec le client.

### **7.5.3.1. Traçabilité**

Les critères de qualité importants doivent être clairement identifiés et retraçables au travers de la documentation. Ces registres doivent permettre de retracer les informations liées à l'excipient, à la fois en amont et en aval. L'identification des matières premières utilisées lors de la production des lots doit pouvoir être retrouvée grâce au système de numérotation des lots, ou tout autre système approprié. L'utilisation des matières premières utilisées pour la fabrication d'excipients au moyen de procédés en continu doit indiquer la plage horaire pendant laquelle un lot donné a été produit.

Certaines matières premières, notamment les solvants, sont parfois stockées en vrac dans des réservoirs ou des containers de grand volume, ce qui rend difficile une séparation précise des lots. Néanmoins, l'utilisation de tels produits doit être signalée dans les registres de production.

### **7.5.3.2. Statut d'analyse et d'inspection**

Un système en place doit permettre d'identifier le statut d'inspection des matières importantes, et notamment les matières premières, les articles d'emballage, les intermédiaires et les excipients finis. Bien que la solution recommandée soit une séparation physique dans des zones bien identifiées, tout autre moyen permettant d'identifier clairement les produits par rapport à leur statut d'analyse peut être acceptée. Les matières approvisionnées en continu dans les ateliers de fabrication peuvent nécessiter des dispositions spéciales pour être conformes aux exigences ci-dessus.

### **7.5.3.3. Étiquetage**

L'étiquetage des emballages des excipients doit prendre en compte les exigences réglementaires nationales et internationales, qui peuvent comprendre des dispositions liées à la sécurité ou au transport.

Au minimum, l'étiquetage doit comprendre :

- le nom de l'excipient et son niveau de qualité le cas échéant ;
- le nom et l'adresse du fabricant et/ou du distributeur de l'excipient ;
- le numéro de lot permettant de retracer l'historique complet du lot ;
- les conditions de stockage et de conservation, le cas échéant.

### **7.5.4. Propriété du client**

Le fabricant d'excipients doit établir et maintenir des procédures de vérification, d'entreposage et d'entretien des matériaux fournis par le client et destinés à être incorporés dans l'excipient du client. La vérification effectuée par le fabricant d'excipients ne libère pas le client de sa responsabilité de fournir un produit acceptable. Un produit perdu, endommagé ou pas adapté à l'usage voulu devra être consigné et le client devra être informé. Dans ce cas, des procédures doivent définir les conditions acceptables concernant l'élimination ou le remplacement du produit. Le fabricant doit également prévoir les dispositions permettant de protéger la propriété des biens et la propriété intellectuelle du client (par exemple les équipements d'analyse, les méthodes d'évaluation et les spécifications).

### **7.5.5. Conservation du produit**

#### **7.5.5.1. Manipulation, stockage et conservation**

Les excipients, les produits intermédiaires et les matières premières doivent être manipulés et entreposés dans des conditions appropriées de température, d'humidité et de lumière, conformément aux procédures documentées afin de ne pas en altérer la qualité.

Les emballages utilisés pour le stockage doivent être identifiés et étiquetés selon leur contenu.

Le stockage des matières premières (par exemple les acides et autres substances corrosives ou explosives) ou des excipients à l'extérieur peut être accepté sous réserve que les emballages garantissent une protection suffisante contre les dégradations ou les contaminations du contenu, que le système d'étiquetage reste

clairement lisible tout au long de la conservation et que les containers soient correctement nettoyés avant d'être ouverts et utilisés.

Lorsque les conditions de conservation peuvent affecter la conformité des produits, il est nécessaire d'avoir un système d'enregistrement des conditions de stockage. Si nécessaire, les écarts observés par rapport aux conditions de conservation définies doivent être évalués.

Pour plus de détails concernant les bonnes pratiques de stockage et d'entreposage, se référer au Guide IPEC « *Good Distribution Practices* » en vigueur.

#### **7.5.5.2. Système d'emballage**

Le choix du système d'emballage de l'excipient doit être justifié et documenté, et doit comporter les caractéristiques suivantes :

- les spécifications écrites basées sur les caractéristiques et la stabilité de l'excipient ;
- les contrôles à la réception et/ou méthodes d'analyse ;
- les scellés inviolables si possible ;
- les conteneurs assurant un niveau de protection satisfaisant de l'excipient contre les détériorations pendant le transport et dans les conditions recommandées de stockage ;
- les récipients qui n'interagissent pas ou ne peuvent pas contaminer l'excipient ;
- les procédures de stockage et de manutention qui assurent une bonne protection des containers et du système de fermeture, qui limitent les risques de contamination, d'endommagement ou de détérioration et qui permettent également d'éviter les confusions et les mélanges (par exemple entre des containers ayant un aspect similaire mais qui correspondent à des produits de spécifications différentes).

Si les containers des excipients peuvent être réutilisés, l'étiquetage initial doit être retiré. Dans le cas de containers qui sont utilisés de façon répétée, exclusivement pour le même excipient, le précédent numéro de lot ou l'étiquette entière doivent être retirés ou complètement masqués.

Lorsque des containers sont réutilisés, des procédures de nettoyage vérifiées doivent être suivies et les registres de nettoyage et d'assainissement doivent être conservés.

#### **7.5.5.3. Livraison et transport**

Seuls les excipients dont la date de réanalyse ou de péremption n'est pas dépassée peuvent être distribués.

Les informations essentielles permettant d'identifier et de retracer le fabricant de l'excipient doivent être disponibles. Les registres de livraison des expéditions d'excipients doivent être conservés. Ces registres doivent être identifiés par le lot de l'excipient, par la personne et le lieu où l'excipient a été expédié, par la quantité expédiée, la date d'expédition afin de faciliter la récupération si nécessaire. Lorsque l'excipient est pris en charge par plusieurs distributeurs successifs, il est nécessaire de pouvoir retracer son parcours jusqu'au fabricant initial, et non pas seulement jusqu'au fournisseur précédent.

Le fabricant doit s'assurer que l'intégrité et la qualité de l'excipient sont préservées après l'analyse et l'inspection finale du produit. Cette garantie peut s'étendre jusqu'à la livraison finale lorsque ceci est spécifié dans le contrat.

Les prestataires de services de transport doivent être informés des conditions de transport applicables afin qu'ils puissent maintenir les conditions requises. Pour plus de détail concernant les bonnes pratiques de distribution, consulter le guide de l'IPEC « *Good Distribution Practices* » en vigueur.

Dans le cas de livraisons en vrac dans des containers non dédiés, les procédures vérifiées de nettoyage doivent être appliquées entre chaque chargement et la liste des cargaisons précédentes ayant été interdites ou autorisées doit être communiquée à la compagnie de transport. Les registres de nettoyage doivent être conservés.

### **7.5.6. Dispositifs de surveillance et de contrôle**

Les équipements de vérification et de mesure ayant une influence sur la qualité, y compris les équipements reliés à un système informatique, doivent être convenablement qualifiés, calibrés et maintenus. Ceci comprend les instruments utilisés pour les contrôles en cours de fabrication ainsi que les équipements utilisés au niveau du laboratoire. Le programme de contrôle doit inclure la standardisation et l'étalonnage des instruments et de l'équipement à des intervalles appropriés conformément au programme établi et documenté. Ce programme de contrôle doit détailler les instructions opératoires spécifiques à l'équipement, le calendrier proprement dit, les limites concernant l'exactitude et la précision et les mesures à prendre lorsque ces limites d'exactitude ou de précision ne sont pas respectées. Les normes d'étalonnage doivent pouvoir être reliées à des standards nationaux officiels ou être reliées à des pharmacopées selon le cas.

Les équipements et instruments qui ne sont pas conformes aux normes définies ne doivent pas être utilisés. Une étude doit dans ce cas être conduite afin d'évaluer la validité des résultats obtenus depuis la dernière qualification qui avait montré des résultats conformes.

Le statut de qualification et d'étalonnage de chaque équipement doit être connu et vérifiable par les utilisateurs de l'équipement concerné.

## **8. CONTRÔLES, ANALYSE ET AMÉLIORATION**

### **8.1. Critères généraux**

L'organisation doit définir la planification et mettre en œuvre les actions de suivi, de mesure et d'amélioration nécessaires pour démontrer la conformité de l'excipient aux spécifications du client et garantir la conformité du système de gestion de la qualité à ce guide.

L'organisation doit évaluer les possibilités d'amélioration grâce à la mesure et l'analyse des tendances du produit et des procédés.

### **8.2. Suivi et évaluation**

#### **8.2.1. Satisfaction du client**

La satisfaction du client doit être vérifiée de façon régulière par le fabricant d'excipients. Ce suivi peut comprendre l'analyse des réclamations du client, des lots d'excipients retournés et les commentaires du client. Cette analyse doit permettre de définir des actions visant à améliorer en continu la satisfaction des clients.

#### **8.2.2. Audit interne**

Le fabricant d'excipients doit mettre en œuvre un système complet d'audits planifiés et documentés de la qualité interne.

Le fabricant d'excipient doit respecter un système complet d'audits internes de la qualité qui soit planifié et documenté. Les audits et leurs fréquences doivent être organisés en fonction de la situation et de l'importance de l'activité. La sélection des auditeurs et la réalisation des audits doit garantir l'objectivité et l'impartialité de ces premiers.

Les conclusions de l'audit doivent être documentées et discutées avec l'équipe de gestion en charge de l'activité auditée. Les responsables en charge des activités auditées doivent déterminer et mettre en place les actions correctrices concernant les non-conformités identifiées.

Les audits et les actions qui en découlent doivent être menés en conformité avec les procédures documentées.

L'annexe A « Remarques concernant les audits » donne des recommandations permettant d'établir le programme d'audit interne.

### **8.2.3. Mesure et suivi des procédés**

Le fabricant d'excipients doit définir les analyses et les mesures nécessaires pour contrôler de façon appropriée les opérations de production et de gestion de la qualité. Lorsque cela est essentiel à la qualité de l'excipient, des méthodes permettant de vérifier que les procédés sont contrôlés doivent être établis. Dans le cas où des déviations par rapport aux résultats attendus sont observées, des mesures correctives doivent être prises pour garantir que l'excipient satisfasse aux exigences définies.

Un examen périodique des indicateurs clefs doit être réalisé de façon à évaluer les champs d'amélioration. Celui-ci peut comprendre par exemple les indicateurs correspondant aux éléments qualité liés au procédé ou aux défaillances du système.

### **8.2.4. Mesure et suivi des produits**

Le fabricant d'excipients doit mettre en place les procédures et moyens d'analyse permettant de garantir que le produit sera continuellement conforme aux spécifications définies.

Toutes les méthodes d'analyse doivent être adaptées. Ces méthodes peuvent être celles décrites dans l'édition en vigueur de la pharmacopée correspondante ou d'une autre référence acceptée. Il est cependant possible que les méthodes d'analyse proviennent de sources qui n'appartiennent pas à la pharmacopée.

Dans le cas où le fabricant d'excipients revendique la conformité de son produit à la pharmacopée, ou à une autre référence officielle, alors :

- les tests « non officiels » ou développés en interne doivent avoir été validés comme étant équivalents aux méthodes officielles,
- l'excipient doit être conforme avec les chapitres généraux et les prescriptions de base de la pharmacopée.

Les évolutions des pharmacopées en vigueur ou des textes officiels doivent être suivies par l'organisation.

#### **8.2.4.1. Contrôles du laboratoire d'analyses**

Les actions appropriées doivent être mises en place pour garantir l'intégrité permanente des données de laboratoire. Le fabricant d'excipients doit pouvoir garantir, grâce aux procédures en place, que les données sont authentiques, complètes et exactes, qu'elles peuvent être retracées jusqu'à la donnée d'origine et qu'elles sont disponibles de façon directement lisibles (voir aussi § 4.2.4).

Les contrôles de laboratoire doivent comprendre toutes les données issues des tests nécessaires pour garantir la conformité avec les spécifications et les normes, en prenant en compte :

- une description de l'échantillon reçu pour analyse, incluant le nom du produit, le numéro de lot ou tout autre code d'identification, et la date à laquelle l'échantillon a été prélevé ;
- la liste de toutes les méthodes analytiques utilisées ;
- un enregistrement des données sources sécurisées pendant chaque analyse, incluant la préparation de l'échantillon, les graphiques et les chromatogrammes, les tableaux et les spectres obtenus à partir des différents appareils de laboratoire ; ces enregistrements doivent pouvoir être reliés au produit et au lot ayant fait l'objet de l'analyse ;
- un registre de tous les calculs effectués pendant les analyses ;
- les résultats des analyses et leur comparaison avec les spécifications établies ;
- le nom de la personne qui a réalisé chaque analyse, et la date à laquelle l'analyse a été réalisée ;
- le registre des équipements qui ont été utilisés pour chaque analyse, de façon à assurer la traçabilité avec le statut de qualification et d'étalonnage (voir aussi § 7.6).

La préparation, l'étiquetage, l'utilisation et la conservation des réactifs et des solutions utilisés au laboratoire doivent être décrits dans une procédure.

Les réactifs et les solutions achetés doivent être étiquetés par le fournisseur avec le nom exact du produit, sa concentration et la date de péremption. Après ouverture du flacon, la date limite d'utilisation doit éventuellement être ajoutée sur l'étiquette.

Les solutions et les réactifs préparés au laboratoire doivent être consignés. Cet enregistrement doit comprendre l'identité de la solution ou du réactif, le nom de la personne qui l'a préparé, la date de préparation et les quantités de matières utilisées.

Les solutions volumétriques doivent être titrées selon des protocoles internes, ou en utilisant des étalons officiels. La préparation de ces étalons doit être enregistrée.

Lorsqu'ils sont utilisés, les réactifs et les étalons de référence primaires doivent être conservés de façon appropriée et ils n'ont pas besoin d'être testés à leur réception, à condition qu'un certificat d'analyse du fournisseur soit disponible. Les étalons de référence secondaires doivent être préparés, identifiés, testés, approuvés et conservés de manière appropriée. Il devrait y avoir une procédure documentée pour la qualification des étalons de référence secondaires par rapport aux étalons de référence primaires. La période de réévaluation devrait être définie pour les étalons de référence secondaires et chaque lot devrait être périodiquement requalifié conformément à un protocole ou à une procédure documentée.

#### **8.2.4.2. Analyse et mise en circulation des excipients**

L'analyse des excipients finis doit être faite sur chaque lot pour garantir que l'excipient est conforme aux spécifications établies. Une procédure doit être en place pour garantir que la documentation de fabrication appropriée, en plus des résultats de l'analyse, est évaluée avant la mise sur le marché de l'excipient fini. La mise en vente des lots d'excipients finis doit être réalisée sous la responsabilité du service de la qualité.

En ce qui concerne les excipients fabriqués selon un procédé en continu, l'assurance de la conformité de l'excipient fini peut être obtenue au travers des résultats des contrôles en cours de fabrication ou des autres résultats de contrôles enregistrés pendant la production.

#### **8.2.4.3. Résultats d'analyse hors spécifications (OOS)**

Les résultats d'analyse en dehors des spécifications (OOS) doivent être reportés et faire l'objet d'une investigation conduite selon une procédure écrite.

Le résultat d'analyse initial ne peut être remplacé par des résultats issus d'une réanalyse que dans le cas où il a été démontré, au moyen d'une investigation documentée, que le résultat original était erroné à cause d'une cause profonde clairement identifiée. Lorsqu'il n'y a pas de cause première, la procédure de gestion des résultats OOS doit définir :

- les critères pour une nouvelle analyse et pour l'usage des résultats des échantillons réexaminés ;
- les conditions autorisant le ré-échantillonnage ;
- les méthodes statistiques qui peuvent être utilisées et les conditions de leur emploi.

Lorsqu'une méthode statistique est utilisée, l'examen doit mentionner et tenir compte à la fois des résultats d'analyse initiaux et de ceux de la réanalyse.

La même approche doit être appliquée lorsqu'on suspecte l'échantillon de ne pas être représentatif du lot de produit à partir duquel il a été prélevé.

#### **8.2.4.4. Échantillons conservés**

Un échantillon représentatif de chaque lot d'excipient doit être conservé, sauf justification contraire et documentée. La durée de conservation doit être justifiée en fonction de la date de réanalyse ou de péremption du produit.

Les échantillons conservés doivent être entreposés dans un endroit sûr, facilement accessible et dans des conditions conformes à celles recommandées pour l'entreposage de l'excipient fini.

Le conditionnement des échantillons doit être équivalent à celui du produit commercial, ou au minimum doit assurer le même niveau de protection du produit.

Sauf justification et documentation contraires, la taille de l'échantillon doit être au moins le double de la quantité requise pour réaliser un examen complet de la spécification.

#### **8.2.4.5. Certificat d'analyse**

Un certificat d'analyse mentionnant les résultats par rapport aux spécifications requises doit être édité par le fournisseur pour chaque lot d'excipient. Plus de détails concernant les mentions devant apparaître sur le certificat d'analyse peuvent être trouvés dans le guide de l'IPEC « *Certificate of Analysis for Pharmaceutical Excipients* ».

#### **8.2.4.6. Impuretés**

Dans la mesure du possible, le fabricant d'excipients doit identifier et définir les limites adaptées pour chaque impureté. Les limites doivent faire référence aux données de sécurité appropriées, aux limites décrites dans les monographies officielles, à d'autres exigences appropriées ainsi qu'aux considérations dictées par les BPF. Les procédés de fabrication doivent être contrôlés afin que les impuretés soient toujours en dessous des limites définies.

Les fabricants d'excipients doivent procéder à des évaluations documentées des risques afin de déterminer si les spécifications de l'excipients doivent comprendre des tests et une limite pour les impuretés élémentaires, comme par exemple les catalyseurs métalliques.

De nombreux excipients sont produits par des extractions ou purifications faisant appel à des solvants organiques. Il est important que les spécifications mentionnent les analyses et les limites concernant les résidus de solvants volatiles.

Une attention particulière doit également être portée aux points suivants :

- la charge microbienne du produit, en considérant à la fois les niveaux et types des micro-organismes susceptibles d'être présents ;
- les impuretés apportées par des matières premières d'origine naturelle, comme par exemple les mycotoxines ou les résidus de pesticide.

Certains procédés de fabrication ne permettent pas d'éviter complètement la présence de particules visibles et insolubles. Le fabricant d'excipients doit dans ce cas définir et mettre en place une stratégie de réduction du risque, basée sur une analyse de risque documentée, pour maintenir l'apparition de telles particules à un niveau acceptable. Pour plus de détails concernant de telles « particules techniquement inévitables », se reporter à la version en vigueur du guide de l'IPEC « *TUPP Guide* ».

#### **8.2.4.7. Stabilité**

Bien que de nombreux excipients soient stables et ne requièrent pas d'analyses très complexes pour garantir leur stabilité, la stabilité des excipients est un élément important qui contribue à la qualité globale du médicament. Lorsqu'un excipient est commercialement disponible depuis une longue période, des données se basant sur l'historique peuvent être utilisées pour définir la stabilité.

Plus de détails sont disponibles dans le guide de l'IPEC « *Excipient Stability Program Guide* ».

#### 8.2.4.8. Durée de péremption ou de réévaluation

Une période de réanalyse ou une durée de péremption doit être définie pour chaque excipient et être communiquée au client.

### 8.3. Contrôle des produits non-conformes

Les matières premières, articles de conditionnement ou excipients produits finis qui ne satisfont pas aux spécifications ou à la qualité attendue doivent être clairement identifiés et contrôlés afin qu'il ne soit pas possible de les utiliser par inadvertance ni de les mettre en vente. Le registre des produits non-conformes doit être tenu à jour. Une procédure documentée doit décrire les examens nécessaires à réaliser en cas d'observation de non-conformité, de façon à évaluer son incidence, ainsi que ses causes profondes et l'impact potentiel sur d'autres lots ou d'autres produits de même que sur les procédés et les activités. Ces examens doivent faire l'objet d'une documentation formelle et les actions appropriées doivent être mises en place pour éviter que les non-conformités ne se reproduisent.

L'évaluation des produits non-conformes et les actions à mener concernant leur devenir doivent être décrites dans une procédure. Les produits non-conformes doivent être examinés conformément aux procédures en place, de façon à définir si le produit peut :

- faire l'objet d'un retraitement pour répondre aux critères d'acceptation ;
- être accepté par le consommateur ;
- être reclassé sous un autre niveau de qualité et utilisé autrement ;
- être détruit.

Il n'est pas acceptable de mélanger des lots contaminés ou frelatés pour en diminuer la contamination ou l'adultération en dessous d'un niveau acceptable ou détectable.

#### 8.3.1. Retraitement d'un lot

La répétition d'une étape de fabrication faisant partie du procédé standard de production (*reprocessing*) ne doit être réalisée que lorsqu'il a été préalablement démontré que l'excipient peut être produit de cette façon. Dans tous les autres cas, les instructions données au paragraphe suivant concernant la récupération d'un lot doivent être appliquées.

Il est nécessaire de conserver les registres correspondant au retraitement des lots.

#### 8.3.2. Récupération d'un lot

La conduite d'opérations qui ne font pas partie du procédé standard de fabrication du produit (*reworking*) ne peut être effectuée qu'après une analyse de risques concernant la qualité de l'excipient. Cette analyse doit être formellement documentée et approuvée par le service qualité.

Les critères suivants doivent être pris en considération dans l'analyse de risques, le cas échéant :

- les nouvelles impuretés susceptibles d'être générées pendant les opérations de récupération du lot ;
- le besoin d'analyses complémentaires pour contrôler les opérations ;
- les registres et la traçabilité jusqu'aux lots originaux ;
- les critères d'acceptation appropriés pour l'excipient retravaillé ;
- l'impact des opérations réalisées sur la stabilité du produit et sur la période de réanalyse ;
- la performance de l'excipient ;
- les contrôles supplémentaires nécessaires pour réduire autant que possible les risques liés à la qualité de l'excipient.

Il est nécessaire d'évaluer de façon formelle et documentée l'équivalence de qualité entre le produit original et l'excipient retravaillé, de manière à garantir que le lot sera conforme aux spécifications et aux caractéristiques définies. Les registres des excipients retravaillés et des opérations réalisées doivent être tenus à jour.



### **8.3.3. Excipients retournés**

Le procédé de traitement des matières retournées doit être détaillé. Les excipients renvoyés doivent être identifiés comme tels et placés en quarantaine jusqu'à ce que le service de la qualité ait achevé une évaluation complète de leur qualité. Cette évaluation doit prendre en compte l'intégrité de l'excipient et le fait que les conditions définies pour le stockage et le transport aient bien été respectées pendant toute la chaîne d'approvisionnement. Les excipients retournés ne peuvent être remis sur le marché que lorsque leur conformité a été démontrée. D'autres paramètres doivent également être pris en compte tel que la durée de conservation restante.

Le traitement des produits retournés doit faire l'objet de registres incluant le nom et le numéro de lot de l'excipient, la raison du retour, la quantité retournée et le traitement final qui a été décidé pour celui-ci.

### **8.3.4. Rappel / Réconciliation des lots rappelés**

Une procédure documentée doit décrire la récupération et la réconciliation des quantités d'un excipient distribué. Les produits rappelés doivent être identifiés comme tels et placés en quarantaine.

L'efficacité des dispositifs de rappel doit être évaluée à intervalles réguliers, par exemple en conduisant des exercices de traçabilité ou des rappels fictifs.

## **8.4. Analyse des données**

Le fabricant d'excipients doit élaborer des méthodes permettant d'évaluer l'efficacité du système de gestion de la qualité et utiliser ces informations pour identifier les champs d'amélioration. Ces données peuvent être tirées des réclamations de clients, des révisions du produit, des évaluations de la capacité opérationnelle des procédés, des audits internes ou de ceux conduits par les clients.

L'analyse de ces données peut faire partie de l'analyse de direction (voir aussi § 5.6).

Il est possible d'identifier et d'évaluer les besoins d'amélioration en conduisant une étude périodique des indicateurs clefs tels que les caractéristiques de la qualité des produits, les réclamations des clients ou les non-conformités.

## **8.5. Amélioration**

### **8.5.1. Amélioration continue**

Le fabricant d'excipients doit mettre en place de façon proactive des mesures permettant d'améliorer de façon continue les procédés de production et de gestion de la qualité.

L'analyse des indicateurs de performance suivants peut être prise en considération pour identifier les opportunités d'amélioration continue :

- causes premières des non-conformités du produit observées,
- résultats des audits internes et externes,
- défaillances observées dans les procédés et les opérations.

### **8.5.2. Actions correctives**

Des procédures doivent être définies, documentées et tenues à jour par le fabricant d'excipients pour :

- déterminer la cause première des non-conformités ;
- définir les actions correctives, y compris l'attribution des responsabilités et les délais de mise en œuvre ;
- s'assurer que les actions correctives ont été mises en place et sont efficaces,
- mettre en place et enregistrer les modifications dans les procédures découlant des actions correctives.

### **8.5.3. Actions préventives**

Des procédures doivent être définies, documentées et tenues à jour par le fabricant d'excipients pour :

- instaurer des mesures préventives pour gérer les problèmes à un niveau proportionnel au risque correspondant en y incluant le partage des responsabilités et les délais pour leur mise en œuvre ;
- s'assurer que les actions préventives aient été mises en place et soient efficaces ;
- mettre en place et enregistrer les modifications dans les procédures découlant des actions préventives.

## **ANNEXE A: REMARQUES CONCERNANT LES AUDITS**

### **A1. Introduction**

Les conditions environnementales, l'équipement et les techniques opératoires employées lors de la fabrication des excipients correspondent souvent à celles en vigueur dans l'industrie chimique, par opposition à celles utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Les réactions chimiques peuvent générer des impuretés à partir des réactions secondaires. Il est par conséquent essentiel de réduire autant que possible le niveau d'impuretés et de contamination grâce à un contrôle des procédures minutieux.

Les excipients sont souvent fabriqués à grande échelle en utilisant des procédés de fabrication en continu et des contrôles automatiques. Les équipements et les procédés peuvent énormément varier selon le type d'excipient produit, l'échelle de production et le type de procédé (par exemple en continu ou par lot).

Cette annexe a pour objectif d'aider le fabricant d'excipients à préparer un audit. Les auditeurs externes et internes (voir § 8.2.2) trouveront cette annexe utile pour identifier les problèmes significatifs relatifs au respect des BPF et des points clef de la qualité nécessitant une attention particulière. Cette annexe permettra aux fabricants d'excipients d'identifier les objectifs essentiels au respect des référentiels BPF listés dans les autres sections de ce guide. Elle aide également à établir un plan d'audit pour la vérification de la qualité du procédé de fabrication de l'excipient et du système de gestion de la qualité.

Pour des informations complémentaires concernant les audits, se référer au guide IPEC-PQG « *The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients* ». Des recommandations pour l'organisation des audits peuvent également être trouvées dans le document « *CQI PQG Monograph No 5 Pharmaceutical Auditing* ».

### **A2. Les Principes de BPF**

#### **A2.1. Contrôle de la contamination et des impuretés**

Les clients de l'industrie pharmaceutique utilisent généralement l'excipient tel qu'il est reçu et ne réalisent pas d'étape supplémentaire de purification ou de réaction chimique. Ainsi, les impuretés présentes dans l'excipient ont toutes les chances de se retrouver dans le médicament. Même si le fabricant de médicaments peut contrôler la qualité des excipients par rapport aux spécifications exigées, le fabricant d'excipients a une maîtrise beaucoup plus grande en ce qui concerne la qualité, les caractéristiques physiques et la présence d'impuretés de l'excipient qu'il produit.

Les contaminations externes de l'excipient peuvent résulter de l'environnement de fabrication. Cependant, les procédés chimiques utilisés lors de la fabrication des excipients sont souvent réalisés en circuit fermé afin de se prémunir d'une telle contamination, même si les eux-mêmes ne sont pas situés à l'intérieur des bâtiments. Il est parfois nécessaire de définir un niveau de contrôle approprié de l'environnement extérieur lorsque l'excipient ou les produits intermédiaires y sont exposés afin d'éviter toute contamination.

#### **A2.2. Propriétés et fonctionnalités des excipients**

Les excipients sont souvent utilisés dans différents types de médicaments pour lesquels les caractéristiques physiques, comme par exemple la taille des particules, peuvent être importantes. Bien qu'il soit d'abord de la responsabilité du fabricant de médicaments de déterminer les caractéristiques physiques nécessaires pour l'excipient, il est également de la responsabilité du fabricant d'excipients de contrôler de façon appropriée le procédé de fabrication pour en garantir l'adéquation avec les spécifications de l'excipient. Dans la mesure du possible, l'utilisation finale de l'excipient doit être prise en considération. Ceci est particulièrement important si l'excipient entre directement dans la formulation d'un médicament stérile ou s'il doit être exempt de substances pyrogènes.

#### **A2.3. Régularité de fabrication et contrôle des modifications**

Une connaissance approfondie du procédé de fabrication et un contrôle efficace des modifications de celui-ci sont les meilleures manières de garantir la régularité de la qualité de l'excipient d'un lot à l'autre. La mise en place de modifications peut également avoir des répercussions sur les dossiers d'enregistrement auprès des agences réglementaires.

Pour des instructions détaillées, se référer au guide de l'IPEC « *The IPEC Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients* ».

#### **A2.4. Traçabilité**

La traçabilité des enregistrements liés aux lots est aussi une exigence des BPF pour permettre les révisions et les réconciliations de produits.

#### **A3. Respect des principes des BPF**

Il est de la responsabilité du fabricant d'excipients de définir et de documenter de façon justifiée l'étape du procédé à partir de laquelle le niveau approprié des BPF doit s'appliquer. A partir de cette étape, les BPF appropriées doivent être appliquées. Le fabricant doit appliquer à chaque phase du procédé de fabrication un niveau de BPF défini proportionnellement à l'importance avec laquelle l'étape influe sur l'intégrité du produit. Ce niveau peut être déterminé grâce aux méthodes d'analyse de risques (par exemple l'HACCP ou la FMEA).

Le niveau d'exigence des BPF dans la production d'excipients doit augmenter au fur et à mesure que la fabrication progresse, c'est-à-dire des étapes initiales du procédé jusqu'aux étapes finales, la purification et l'emballage. Les étapes de modification physique (par exemple la granulation, l'enrobage, les opérations de contrôle de la taille des particules telles que le broyage ou la micronisation) de même que les étapes de réaction chimique doivent être réalisées au minimum selon les préconisations de ce guide.

Une analyse n'est parfois soit pas requise pour tous les intermédiaires. Cependant, le fabricant d'excipients doit pouvoir identifier dans le procédé de fabrication les points clés pour lesquels un échantillonnage et une analyse sélective de l'intermédiaire est nécessaire pour contrôler la performance du procédé.

#### **A4. Considérations générales relatives aux audits**

L'audit des opérations de fabrication d'un excipient peut être différent en fonction de l'objectif de l'audit et de l'utilisation qui sera faite de l'excipient. Les étapes importantes de la production doivent être étudiées pour évaluer si le fabricant contrôle ces étapes de façon appropriée à la stabilité du procédé. Plus généralement, un audit doit évaluer l'aptitude du fabricant d'excipients à produire de façon constante un produit qui respecte les spécifications définies.

L'équipe d'auditeurs doit être composée de personnes expérimentées sélectionnées par rapport aux objectifs et au cadre de l'audit. Les auditeurs externes doivent respecter la confidentialité du procédé appliqué par le fabricant et plus généralement des informations communiquées durant l'audit.

Il doit être tenu compte du fait que, dans certaines organisations mondiales, certaines activités puissent être centralisées et par conséquent ne puissent pas être auditées sur chaque site (par exemple les contrôles de stabilité, l'approbation des fournisseurs, les activités liées aux systèmes informatiques, etc.).

Un audit doit porter sur les étapes de production clés en terme de qualité et qui sont nécessaires pour produire un excipient qui satisfasse aux critères physiques, chimiques et microbiologiques définis. Ces étapes doivent être identifiées et contrôlées par le fabricant d'excipients. Les étapes importantes de production qui concernent la qualité peuvent faire intervenir plusieurs unités de production et plusieurs organisations.

Les étapes importantes relatives à la qualité comprennent celles listées ci-après, sans toutefois que cette liste soit exhaustive :

- le changement de phase impliquant la molécule voulue, un solvant, un véhicule ou un support inerte (par exemple les étapes de dissolution, cristallisation, évaporation, séchage, sublimation, distillation ou absorption) ;
- la séparation en phases (par exemple filtration ou centrifugation) ;
- la transformation chimique impliquant la molécule à produire (par exemple élimination ou ajout d'eau d'hydratation, acétylation ou formation d'un sel) ;
- l'ajustement des solutions contenant la molécule (par exemple ajustement de pH) ;
- la mesure précise des composés ajoutés à l'excipient, aux solutions intermédiaires et aux matières recyclées (par exemple pesées ou contrôle des volumes) ;
- le mélange de plusieurs composés ;
- les changements qui se produisent dans la surface, la taille des particules ou l'uniformité du lot (par exemple les mélanges, les compactages ou les homogénéisations).

#### **A5. Points à contrôler lors de l'audit**

L'audit d'un site de fabrication d'excipients devrait idéalement comprendre les éléments suivants :

- la visite des zones de production et des zones annexes en suivant la chaîne de production, de gestion des non-conformités telles que les refus de lots non-conformes, les réclamations de clients, la gestion des retours de la part des clients et la récupération des produits. Le fabricant doit avoir défini la cause des non-conformités, un rapport des examens doit avoir été préparé, et les actions correctives correspondantes doivent avoir été initiées et documentées. Les registres doivent être examinés pour assurer que la non-conformité n'est pas due à un procédé trop peu développé ou incohérent ;
- le dossier des réclamations de client, comprenant par exemple des rapports mettant en évidence que certains critères du produit ne sont pas adaptés à son utilisation et que ceci pourrait être causé par des impuretés ou des manquements dans le procédé de production de l'excipient ;
- le registre des modifications, qui permet de confirmer que la compagnie évalue les modifications significatives d'un produit avant d'en alerter les clients ou les autorités,
- le compte-rendu des réunions de suivi des non-conformités ou autres registres permettant de démontrer que les mesures ont été prises de façon appropriée par les responsables désignés en cas de produits non-conformes,
- la fréquence de révision des formules de référence et des registres de production, qui pourrait révéler des problèmes dans le procédé de fabrication de l'excipient ;
- la preuve de la présence d'intermédiaires n'ayant pas complètement réagi ou de résidus de solvants dans l'excipient terminé ;
- le système de gestion des produits permettant de garantir un contrôle adapté des produits non-conformes afin qu'ils ne puissent pas être vendus au client ni utilisés en fabrication sans autorisation ;
- l'examen du schéma de fabrication permettant de comprendre les différentes étapes du procédé. Les étapes critiques et les points de prélèvements doivent être identifiés lors de l'examen des registres de production ;
- l'examen des mesures en place permettant de limiter la contamination ;
- les compte-rendus d'analyses de risques de contamination ;
- les critères qui concernent l'intégrité des données ;
- le registre des formations.

Lors de l'évaluation de la pertinence des mesures en place limitant les contaminations et les contaminations croisées des matériaux, il convient d'examiner les facteurs de risques suivants :

- le type de système de production (par exemple système fermé ou ouvert). Un système fermé dans un site de production chimique est souvent ouvert au moment du chargement des produits ou lors du déchargement du produit fini. De même, un seul réacteur peut être utilisé pour différentes réactions chimiques ;
- la forme du matériau (par exemple produit humide ou sec) ;
- l'étape de fabrication et le type d'utilisation des équipements ou des locaux (par exemple équipements dédiés ou multi-produits) ;
- une production en continu *versus* une production par lots.

## **A6. Documentation et consultation des enregistrements**

Au fur et à mesure de l'avancée du procédé de fabrication, il devient important de posséder une chaîne de documentation, comme par exemple :

- un processus documenté ;
- l'identification des étapes critiques du processus ;
- les registres appropriés lors de la production ;
- le registre des numéros de lots successifs ;
- le registre des matières premières utilisées ;
- la comparaison des résultats d'analyse par rapport aux normes en vigueur,
- le contrôle de toutes les opérations sous-traitées.

Si des dérives importantes sont identifiées par rapport au processus de fabrication normal, il est nécessaire de procéder à un examen approprié évaluant la qualité de l'excipient.

Les exigences de base ci-après doivent être établies de façon à promouvoir des inspections de BPF des excipients de façon uniforme :

- un numéro de lot unique est affecté à l'excipient, assurant sa traçabilité depuis la fabrication jusqu'à sa mise sur le marché et la certification ;
- les contrôles appropriés sont disponibles pour la préparation des dossiers de lot, pour les registres de fabrication et de l'ensemble des étapes de production, des feuilles de travail ou de tout autre document approprié pour les procédures en continu ;
- la preuve que le lot a été préparé conformément aux guides de BPF dès l'étape du procédé pour laquelle il a été défini que les BPF doivent s'appliquer ;
- la confirmation que le lot n'est pas issu d'un mélange avec des extraits d'autres lots dans le but de masquer ou de diluer un lot défectueux ;
- les registres montrant que les prélèvements du lot ont été effectués selon un plan d'échantillonnage qui garantit la représentativité de l'échantillon par rapport au lot dont il est issu ;
- les registres montrant que le lot a été analysé en utilisant des méthodes d'analyse scientifiquement élaborées pour garantir que le produit satisfasse aux normes, aux spécifications et aux caractéristiques définies.



