

Bonnes pratiques de fabrication en petites quantités Ph Helv 10.2

Dr. Farshid Sadeghipour
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne



BPF de médicaments en petites quantités

- ◆ 17.10.2001 : Première édition, période de consultation
- ◆ Juillet 2005 : Mise en application définitive avec introduction dans la Ph. Helv. 9.4 Chapitres 20 (Règles) et 21 (Commentaires)

Force de LOI

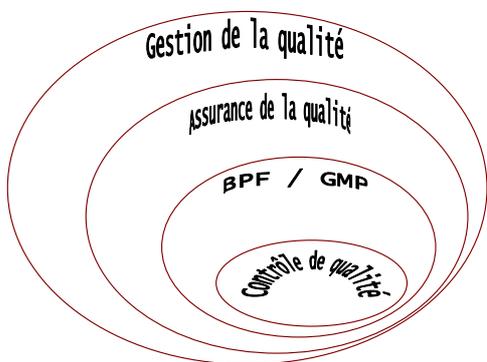
Chapitres principaux

1. Gestion de la Qualité
2. Personnel
3. Locaux et équipements
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de Qualité
7. Fabrication en Sous-traitance
8. Réclamations et retrait des produits
9. Auto-inspection

Commentaire général

- « Dans chacun de ses chapitres, les Directives PIC/S appliquent la formulation impérative aux principes, et la formulation potestative aux recommandations détaillées qui suivent, traduisant ainsi le fait que ces recommandations ne sont pas forcément applicables à tous les cas d'espèce ou qu'elles peuvent être remplacées par d'autres méthodes si celles-ci correspondent au niveau de qualité de la méthode recommandée. Il convient toutefois de relever que les recommandations des Directives PIC/S sont davantage détaillées que les présentes Règles BPF. »

Gestion de la Qualité



Assurance - Qualité

- **Le SAQ doit pouvoir garantir que :**
 - Médicaments fabriqués selon l'état actuel des connaissances
 - Opérations de production et de contrôle de qualité (CQ) sont clairement décrites et les BPF appliquées
 - Médicaments remis qu'après avoir été fabriqués, contrôlés, stockés et libérés conformément à un procédé établi
 - Des dispositions sont prévues pour garantir que le stockage, la remise et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant la durée de leur validité, leur délai d'utilisation ou jusqu'à la date de péremption.

Personnel

- **Responsable technique et qualification du personnel**
- **Formation et formation continue**
- **Hygiène du personnel**

Introduction à la formulation pharmaceutique
BPF petites quantités

Personnel

- **Hygiène du personnel : Tenue vestimentaire**
 - Exemple fabrication non stérile
 - ☞ Bijoux
 - ☞ Cheveux
 - ☞ Mains (lavage, désinfections, ...)
 - ☞ Protection des mains (Soins, gants)
 - ☞ Masque

*Assurer la Qualité microbiologique
de la préparation pharmaceutique*

Introduction à la formulation pharmaceutique
BPF petites quantités

Locaux et Équipements

- **Zones de fabrication**
- **Zones de stockage**
- **Zones de contrôle de qualité**
- **Zones annexes (toilettes)**
- **Matériels**

Introduction à la formulation pharmaceutique
BPF petites quantités

Locaux

- **Zones de fabrication**
 - séparées des zones accessibles au public
 - stockage et préparation des produits de façon à minimiser le risque de confusion et de contamination croisée
 - bien éclairées
 - pas de communication directe avec les toilettes!
- **Zones de contrôle de la qualité**
 - peut avoir lieu dans les mêmes locaux que la production

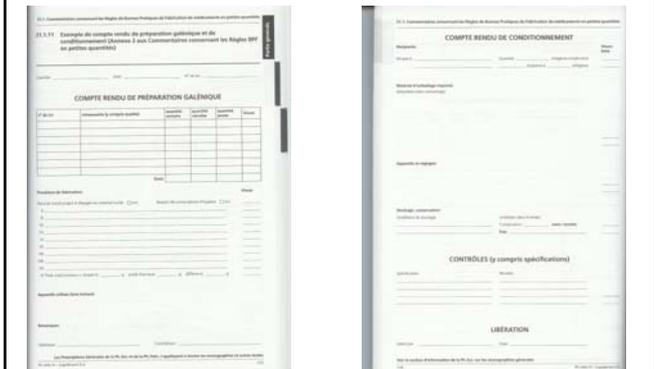
Matériel et équipements

- Equipements conçus pour un nettoyage facile, conservés propres, au sec et à l'abri de la poussière
- Equipements contrôlés et qualifiés, entretenus et nettoyés
- Eviter toute source de contamination avec le matériel de lavage
- Matériel de mesure, de pesée et d'enregistrement et de contrôle soit présenter la précision nécessaire.
- L'étalonnage et le bon fonctionnement vérifiés à intervalles convenables avec protocoles écrits et contrôles documentés : Logbook (registre de l'équipement)
- Retirer le matériel défectueux ou en réparation ou étiqueter clairement sont état.

Documentation

- Spécifications
 - = exigences (matières premières, articles de conditionnement, produits finis)
- Instructions de fabrication et de conditionnement
 - = méthode de travail
- Protocoles de fabrication de conditionnement et de contrôle (Comptes rendus)
 - = traçabilité de chaque lot
- Procédures et autres documents
 - = SOP (Standard operating procedure)
 - = PON (Procédure opératoire normalisée)

Documentation



Introduction à la formulation pharmaceutique 13
 BPF petites quantités

Documentation

Quantité: _____ Date: _____ N° de lot: _____

COMPTE RENDU DE PRÉPARATION GALÉNIQUE

n° de lot	composants (y compris qualité)	quantité unitaire	quantité calculée	quantité pesée	Visum
Total:					

Introduction à la formulation pharmaceutique 14
 BPF petites quantités

Documentation

Procédure de fabrication: Visum

Place de travail propre & dégagée du matériel inutile oui; Respect des prescriptions d'hygiène oui

I) _____

II) _____

III) _____

IV) _____

V) _____

VI) _____

VII) _____

VIII) _____

IX) _____

X) Poids total (contenu + récipient): _____ g; poids théorique: _____ g; différence: _____ g

Introduction à la formulation pharmaceutique 15
 BPF petites quantités

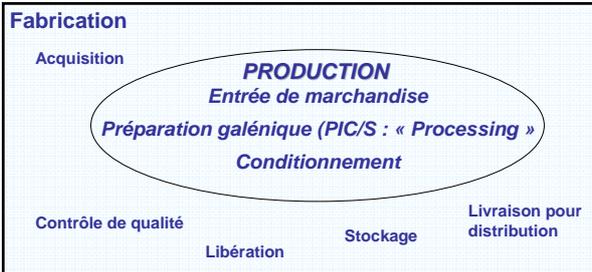
Documentation

Appareils utilisés (tare incluse): _____

Remarques: _____

Opérateur: _____ Contrôlé par: _____

Production



Production : *Partie de la fabrication. Elle englobe tous les processus et étapes de préparation au sens strict, de la réception des matières premières jusqu'à l'obtention du produit fini y compris l'emballage et le conditionnement.*

Production

- **Prévention des contaminations croisées : matériels et équipements de production**
(yc instruments de pesée et de mesure et leur étalonnage)
 - Validations
 - Matières premières
 - Opérations de fabrication
 - Articles de conditionnement
 - Opérations de conditionnement
 - Produits et articles refusés, récupérés et renvoyés

Production : Exigences particulières

- A tout moment de la production, les produits doivent être étiquetés
- Les matières premières devraient être conservées dans leur emballage original
- La place de travail doit être propre
- Des mesures doivent être prises pour éviter les contaminations croisées
- Une validation des procédés est nécessaire pour les médicaments à risque élevé

Contrôle de la qualité

- **Equipement, compte-rendu, responsabilité**
- **Échantillonnage**
- **Contrôle**
- **Libération**
 - **Matières premières: test d'identité**
 - **Contrôle de qualité final pour les séries**
 - **Libération des lots obligatoire, avec une date de péremption**
 - **Conservation d'un échantillon jusqu'à la date de péremption**

Exception

- **Les préparations « Ad-hoc » ne nécessitent pas de :**
 - **Spécifications**
 - **Instructions de fabrication (Ordonnance médicale suffit)**
 - **Compte-rendu de fabrication (registre des ordonnances ou ordonnancier)**
 - **Contrôle de produit intermédiaire ou fini,**
 - **Validation**

Fabrication en sous-traitance

- **Contrat (écrit ou oral) :**
 - **précisant le mandat**
- **Mandant**
- **Mandataire**
- **Contrat :**
 - **précisant les responsabilités respectives**

Réclamations et retraits de produits

- Réclamations concernant la qualité
- Retraits

Auto-inspection

- Audits internes réguliers sur l'ensemble des éléments de la fabrication:
 - AQ
 - Production
 - CQ

Comparaison Chapitres BPFs

Industrielles

1. Gestion de la Qualité
2. Personnel
3. Locaux et équipements
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de Qualité
7. Sous-traitance et Analyse
8. Réclamations et retrait des produits
9. Auto inspection

Petites quantités

1. Gestion de la Qualité
2. Personnel
3. Locaux et équipements
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de Qualité
7. Sous-traitance et Analyse
8. Réclamations et retrait des produits
9. Auto inspection

Gestion de la Qualité

Les deux textes sont très proches :

- Assurance Qualité
 - Le texte PIC/S est plus complet
 - Les notions de : Validation, Personne qualifiée et Auto-inspection, apparaissent clairement
- BPF
 - L'examen des réclamations est exigé dans les PBF PIC/S mais recommandé dans les BPFQ
- Contrôle de qualité
 - Installation adéquate, personnel formé, équipements et méthodes validées, libération formelle et échantillothèque
 - EXIGENCES PLUS PRECISES ET PLUS ELVEES

Personnel

- Personnel en nombre suffisant (but commercial)
- Organigramme et fiches de fonction établissant les responsabilités de chacun, particulièrement aux postes clés
- Indépendance des responsables de production et de qualité entre eux
- Indépendance décisionnelle de la *Personne qualifiée*, de la Direction pour la libération des lots
- Présence en permanence d'une personne qualifiée (notion de remplacement)

Personnel

- Hygiène du personnel
 - Programmes détaillés consacrés à l'hygiène
 - Visite médicale lors de l'embauche
 - Éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments
 - Recommandations dans les PBFPQ sans avoir le caractère impératif des PBF PIC/S

Personnel

■ Formation

- Beaucoup d'importance à la formation initiale, continue, spécifique (tâches spéciales ou sécurité de travail)
- Une formation à l'AQ et aux BPF de manière formelle
- Limitation voire interdiction (sauf après information ou formation adéquate) de l'entrée de visiteurs dans les zones de production

Locaux, Matériel et Equipements

- Locaux dédiés
- Spécifications précises sur la conception, les matériaux, les conditions de nettoyage, système de ventilation
- Séparation des zones de pesée
- Grande importance donnée à l'évitement des contaminations croisées repris en partie dans les BPFQ
- Les zones de stockage suivent plus ou moins les mêmes exigences
- Des exigences pour les locaux de CQ sont établies
- Les locaux de repos doivent être séparés
- Les vestiaires et sanitaires adaptés au nombre des employés
- Les lignes générales des exigences et recommandations sur le matériel et les équipements sont similaires

Documentation

- Les deux BPF reprennent pratiquement les mêmes définitions en introduction.
- La structure des documentations exigées dans les BPFQ est largement inspirée comme le reste par celles des PIC/S et donc quasi-identique.
- Pour les BPFQ, il est important de constituer une documentation (bien définie) pour chaque préparation et pour les PIC/S :
 - *De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité*

Documentation

- Malgré tout, l'inscription dans le registre des ordonnances (l'ordonnancier) peut faire office de compte-rendu de préparation galénique, si tous les détails demandés y sont inscrites et, pour les préparations extemporanées aucun compte-rendu d'analyse d'est exigé
- Les PBF PIC/S exigent la constitution formelle des dossiers de fabrication de lots et de constitution de lots. Dans les BPFQ il n'y a pas d'obligation absolue, surtout qu'une partie des préparations en sont exemptes
- Certains autres documents sont recommandés par les BPFQ, tandis qu'elle sont explicitement exigées par les PIC/S (procédures et enregistrement de la réception des MP, l'échantillonnage en général, ...)

Contrôle de la qualité

- Les matières premières suivent les mêmes règles que des produits finis :
 - Spécifications,
 - procédures,
 - équipements adéquats validés,
 - contrôles documentés
 - documentation
- En général bien plus complète et complexe que pour les BPFQ, même si le fil rouge reste identique.
- L'analyse des matières premières peut être limitée de manière significative et justifiée pour les BPFQ, mais il est incontournable dans le cadre BPF PIC/S

Guide BPF PIC/S dans les Pharmacies (Hôpitaux et autres)

- Initié en 2005 avec un groupe d'experts en Pharmacie hospitalière du PIC/S
- Version novembre 2006 en consultation
- Version finale pour Novembre 2007
- Principalement destiné aux pharmacies d'hôpitaux mais utilisables pour d'autres type de pharmacies
- Inspiré des BPFQ CH
- Approche d'analyse de risque et principe de progressivité des exigences :
 - Exigences basses pour une préparation magistrale
 - Qualification de l'équipement pour une production à risque plus élevé
 - Validation de la production pour un produit fabriqué régulièrement ou pour le stock en quantités plus importantes

Guide BPF PIC/S dans les Pharmacies (Hôpitaux et autres)

- **Domaine d'application**
 - Destiné à toute préparation médicamenteuse (stérile ou non-stérile) sans AMM
- **Ne concerne pas les médicaments fabriqués pour les essais cliniques ou en grandes quantités**
 - Ce guide présente des recommandations, complété par des lois et règlements nationaux mais pouvant être utilisé comme référence lors des inspections
- **Structure : 9 chapitres identique aux BPF ind. avec référence à deux annexes en particulier :**
 - Annexe 1 : Préparation des médicaments stériles
 - Annexe 9 : Préparation des liquides, crèmes et pommades

BPP : Bonnes pratiques de préparation (F) (Hôpital et Officine)

- **Initié en 2001!!**
- **Différents noms et versions**
- **Opposable dès Décembre 2007**
- **Destinées à toutes les préparations non-industrielles**
- **Ediction des règles claires et relativement strictes**
 - **Matières premières, stockage, stérilité,**
