

Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire

Partie 1

Chapitre 3: Locaux et matériel

PRINCIPE

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

LOCAUX

GÉNÉRALITÉS

- 3.1.** Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.
- 3.2.** Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- 3.3.** L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.
- 3.4.** Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- 3.5.** Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

ZONES DE PRODUCTION

- 3.6.** La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.

En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

- i. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou
- iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être atteintes de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

D'autres exigences peuvent être trouvées au Chapitre 5 et dans les Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.

3.7. Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

3.10. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

3.11. Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

3.12. Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

3.13. La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

3.14. Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

3.15. Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

3.16. Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

3.17. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

ZONES DE STOCKAGE

3.18. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

3.20. Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage.

3.21. Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.

3.22. Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.

3.23. Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

3.24. Les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.

3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits

biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

3.27. Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

3.29. Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

ZONES ANNEXES

3.30. Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.

3.31. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

3.32. Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

3.33. Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

MATÉRIEL

3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

3.36. Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

3.38. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

3.39. Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

- 184 **3.40.** Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées
185 aux opérations de production et de contrôle.
186
- 187 **3.41.** Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et
188 vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces
189 contrôles doivent être conservés.
190
- 191 **3.42.** Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer
192 leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.
193
- 194 **3.43.** Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres
195 conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-
196 ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que
197 les mesures à prendre.
198
- 199 **3.44.** Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins
200 clairement étiqueté en tant que tel.
201
-

202
203