



EudraLex

The rules governing medicinal products in the
European Union

Volume 4, Partie II

Exigences fondamentales pour les
substances actives utilisées comme
matières premières dans les Médicaments

Édition, 1 septembre 2014

DEMO
Volume 4, Partie II

Lignes directrices relatives à l'évaluation
formalisée du risque visant à déterminer les
bonnes pratiques de fabrication appropriées
pour les excipients utilisés dans les
médicaments à usage humain

Édition, 19 mars 2015



Traduction française

*La traduction a uniquement des buts informatifs. Le texte d'origine
(anglais) doit faire autorité en cas d'hésitations éventuelles ou de
difficultés d'interprétation.*

Sommaire

EudraLex, Volume 4, Partie II

Substances actives utilisées comme matières premières

1	Introduction	
1.1	Objectif	10
1.2	Champ d'application	12
2	Management de la qualité	
2.1	Principes	22
2.2	Management des risques	24
2.3	Responsabilités de l'unité (ou des unités) qualité	24
2.4	Responsabilités des activités de production	26
2.5	Audits internes (auto-inspections)	28
2.6	Revue de qualité produit	28
3	Personnel	
3.1	Qualification du personnel	32
3.2	Hygiène du personnel	32
3.3	Consultants	34
4	Bâtiments et installations	
4.1	Conception et construction	34
4.2	Utilités	36
4.3	Eau	38
4.4	Confinement	40
4.5	Éclairage	40
4.6	Eaux usées et rejets	40
4.7	Hygiène et entretien	42
5	Équipements de fabrication	
5.1	Conception et construction	42
5.2	Maintenance et nettoyage des équipements	44
5.3	Étalonnage	46
5.4	Systèmes informatisés	48
6	Documentation et enregistrements	
6.1	Système documentaire et spécifications	50
6.2	Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements	52

Content

EudraLex, Volume 4, Part II

Active Substances used as Starting Materials

1	Introduction	
1.1	Objective	11
1.2	Scope	13
2	Quality Management	
2.1	Principles	23
2.2	Quality Risk Management	25
2.3	Responsibilities of the Quality Unit(s)	25
2.4	Responsibility for Production Activities	27
2.5	Internal Audits (Self-Inspection)	29
2.6	Product Quality Review	29
3	Personnel	
3.1	Personnel Qualifications	33
3.2	Personnel Hygiene	33
3.3	Containment	35
4	Buildings and Facilities	
4.1	Design and Construction	35
4.2	Utilities	37
4.3	Water	39
4.4	Containment	41
4.5	Lighting	41
4.6	Sewage and Refuse	41
4.7	Sanitation and Maintenance	43
5	Process Equipment	
5.1	Design and Construction	43
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning	45
5.3	Calibration	47
5.4	Computerized Systems	49
6	Documentation and Records	
6.1	Documentation System and Specifications	51
6.2	Equipment Cleaning and Use Record	53

EudraLex, Volume 4, Partie II

Exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les Médicaments

Édition, 1 septembre 2014

1 Introduction

Cette ligne directrice a été publiée en novembre 2000 comme étant l'annexe 18 du guide BPF traduisant ainsi l'approbation du guide ICH Q7a par l'UE, et a été utilisée par les fabricants et les services d'inspection sur la base du volontariat. L'article 46 (f) de la directive 2001/83/CE et l'article 50 (f) de la directive 2001/82/CE, amendés respectivement par les directives 2004/27/CE et 2004/28/CE introduisent l'obligation aux détenteurs de l'autorisation de fabrication de n'utiliser que des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication pour les matières premières.

Les directives précitées et les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives sont adoptés sous la forme de lignes directrices détaillées. Les états membres se sont accordés sur que le préambule de l'annexe 18 constitue la base des lignes directrices détaillées pour la création de la partie II du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

1.1 Objectif

Ces lignes directrices sont destinées à fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité. Elles sont également destinées à fournir une aide pour s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir.

Dans ces lignes directrices, la "fabrication" inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

Le terme "doit" indique les recommandations qui sont supposées être suivies, à moins de démontrer qu'elles ne sont pas applicables,

EudraLex, Volume 4, Part II

Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Into operation: September 1, 2014

1 Introduction

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials. The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

1.1 Objective

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of active substances and the related controls. The term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable,

qu'elles ont été modifiées par les annexes du guide des BPF s'y rapportant, ou qu'elles ont été remplacées par d'autres mesures apportant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent.

Ce guide de BPF, dans sa globalité, ne couvre pas les aspects relatifs à la sécurité du personnel engagé en fabrication, ni ceux relatifs à la protection de l'environnement. Le respect des législations nationales applicables relève de la responsabilité du fabricant.

Ces lignes directrices ne sont pas destinées à définir des exigences pour un enregistrement, ni à modifier celles de la Pharmacopée et elles n'affectent pas les prérogatives de l'autorité compétente à établir des exigences spécifiques pour un enregistrement concernant les substances actives, dans le cadre des autorisations de fabrication ou de mise sur le marché de médicaments. Tous les engagements pris dans les dossiers d'enregistrement doivent être respectés.

1.2 Champ d'application

Ces lignes directrices s'appliquent à la fabrication de substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Elles s'appliquent à la fabrication des substances actives stériles seulement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation. La stérilisation et les procédés aseptiques sur les substances actives stériles ne sont pas couverts, mais doivent être réalisés conformément aux principes des lignes directrices du BPF Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Principes Actifs Pharmaceutiques tels que décrits dans la directive 2003/94/CE et interprétés dans le guide des BPF et son annexe 1.

Dans le cas des ectoparasitocides pour usage vétérinaire, d'autres standards que ceux de ces lignes directrices assurant que la matière est de qualité appropriée, peuvent être utilisés.

Ces lignes directrices excluent le sang total et le plasma, étant donné que la directive 2002/98/CE et les exigences techniques explicitant cette directive fixent les exigences détaillées pour la collecte et le contrôle du sang. Cependant, elles incluent les substances actives qui sont produites en utilisant le sang ou le plasma comme matières premières. Enfin, ces lignes directrices ne s'appliquent pas aux médicaments en vrac. Elles s'appliquent à toutes les autres matières premières actives soumises à toutes les dérogations décrites dans les annexes du guide des BPF,

modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

1.2 Scope

These guidelines apply to the manufacture of active substances for medicinal products for both human and veterinary use. They apply to the manufacture of sterile active substances only up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid down in Directive 2003/94/EC and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

In the case of ectoparasiticides for veterinary use, other standards than these guidelines, that ensure that the material is of appropriate quality, may be used.

These guidelines exclude, whole blood and plasma, as Directive 2002/98/EC and the technical requirements supporting that directive lay down the detailed requirements for the collection and testing of blood, however, it does include active substances that are produced using blood or plasma as raw materials.

Finally, these guidelines do not apply to bulk-packaged medicinal products. They apply to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide,