

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1995

THESE N° 34



LE LABORATOIRE DE CONTROLE DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
VERS L'AGREMENT FDA !

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1995

par

Nathalie SICOT

née le 10 novembre 1969 à Brive (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame D. CHULIA, Professeur
Monsieur J.P. BASLY, Maître de conférences
Monsieur J. TRONCHET, Pharmacien

Président
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles – Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre président de thèse,

Madame D. CHULIA,

Professeur de Pharmacotechnie ;

Vous avez accepté de juger ce travail.

Vous nous faites, en outre, l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos juges,

Monsieur J.P. BASLY,

Maître de conférences ;

Vous vous êtes toujours rendu disponible pour apporter vos précieux conseils indispensables à la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de toute notre amitié.

Monsieur J. TRONCHET,

Pharmacien - Entreprise PHARMACIA (Limoges) ;

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse, et les conseils que vous nous avez donnés tout au long du stage de fin d'études effectué dans votre service nous ont été très précieux.

Nous sommes flattés de vous compter aujourd'hui parmi nos juges.

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Merci de votre confiance, de vos encouragements, du soutien que vous m'avez apportés tout au long de ces études.

Avec toute mon affection.

**Le laboratoire de contrôle
dans l'Industrie
Pharmaceutique :**

Vers l'agrément FDA !

Introduction

“Chaque jour, c’est avec confiance et espoir que des millions de personnes de tous pays absorbent des comprimés, des poudres, des capsules ou des sirops afin de soulager ou prévenir toute une variété de maladies physiques et mentales.” (1)

Dans le but de répondre à cette confiance et de maîtriser la qualité des médicaments, les industries pharmaceutiques ont mis en place des systèmes d’Assurance de la Qualité, ce qui se traduit en particulier par l’application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) appelées current Good Manufacturing Practices (cGMPs) aux USA.

Tous les médicaments destinés à être consommés aux Etats-Unis doivent avoir été fabriqués conformément aux cGMPs.

Pour vérifier que les industries pharmaceutiques concernées, qu’elles soient américaines ou de toute autre nationalité, appliquent ces normes, le Congrès des Etats-Unis a désigné la Food and Drug Administration (FDA).

Cet organisme accomplit sa lourde tâche en procédant régulièrement à l’inspection des établissements pharmaceutiques afin d’approuver leurs pratiques industrielles.

Cette thèse présente dans un premier temps les documents dont disposent la FDA et les industries pharmaceutiques pour respecter et faire appliquer les lois américaines, en ouvrant une parenthèse sur l’interprétation délicate de ces textes.

Puis, après avoir exposé les différentes étapes pour l’obtention de l’agrément FDA, elle abordera l’épreuve finale : l’INSPECTION, en suggérant quelques conseils pratiques.

**Première partie :
Présentation de la
FDA et
des lois concernant
les médicaments .**

1 - Historique de la FDA.

1-1- Mise en place des lois.

Au début du siècle, on assiste à une explosion industrielle qui se manifeste par la prolifération d'aliments et de médicaments destinés au public.

Le gouvernement américain estime qu'une législation concernant la Qualité de ces produits doit être mise en place au plus vite.

Ainsi de nombreuses lois ont-elles été mises en place afin de pouvoir sanctionner la vente de produits douteux : (2)

1902 : The Virus, Serum Toxin Act.

1906 : The Food and Drug Act.

1938 : The Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

1962 : The Kefauver-Harris drug amendments.

1963 : The original GMP.

1976 : Proposed GMP for LVPs.

1978 : cGMP for drugs.

1983 : Guide to inspection of computerized systems in drug processing.

1987 : Guideline on general principles of process validation.

1987 : Guideline on sterile drug product.

Tous ces événements ont un point commun : dans presque tous les cas, ils ont pris place après une tragédie. (3)

Par exemple, en 1937, une centaine de personnes meurent après avoir absorbé de l'élixir de sulfanilamide qui contenait un produit toxique : le diéthylène glycol.

Ce type d'accidents perdure, c'est pourquoi les exigences de la FDA deviennent de plus en plus draconiennes.

Plus récemment, en 1988, les Etats-Unis demandent le rappel d'un produit fini, la Cholestyramine Resin USP qui contenait un produit nocif qui n'aurait jamais dû s'y trouver : un produit de dégradation de pesticide. Après de longues investigations, le mystère a été résolu et il a été prouvé que cette contamination venait d'une procédure de nettoyage inadéquate. En fait, les fûts qui servaient à recueillir les produits de dégradation de pesticide avaient été utilisés par la suite dans le procédé de fabrication des résines.

L'erreur s'était produite par manque de contrôle au niveau de la réutilisation des fûts de solvants. (4)

Cet exemple nous montre que les erreurs ne sont pas forcément la conséquence de l'utilisation d'un mauvais produit mais souvent le fait de négligences pendant la préparation du produit fini.

C'est pourquoi, les lois insistent aussi bien sur les Bonnes Pratiques avant, pendant et après la fabrication du produit final.

1-2- Que seraient ces lois sans la FDA ?

Une loi peut être particulièrement exigeante, si personne ne veille à son application, c'est comme si elle n'existait pas.

Ainsi la FDA trouve-t-elle son rôle défini :

elle a l'autorité : - pour imposer les cGMPs aux industries pharmaceutiques ;

- pour déclarer un produit adultéré et sanctionnable si elle considère que les procédés de fabrication, d'emballage ou de stockage appliqués ne sont pas conformes aux cGMPs.

Cet organisme fédéral doit s'assurer que toutes les industries pharmaceutiques fabriquent un médicament donné en appliquant les lois édictées par les autorités.

Pour accomplir sa fonction, elle pourra agir à des niveaux différents :

- en inspectant les installations où sont fabriqués, contrôlés et stockés les médicaments destinés au territoire américain ;

- en sanctionnant les médicaments destinés à la vente aux USA : tout médicament “non conforme” sera retiré du marché ;

- en surveillant tous les médicaments après leur mise sur le marché.

1-3- Que faire pour être agréé FDA ?

Nous avons vu que tout médicament commercialisé aux Etats-Unis devait recevoir l’approbation de la FDA.

C’est peut-être pour cette raison que “ *beaucoup d’européens se méfient de la FDA car elle a le pouvoir d’exclure les industries pharmaceutiques du plus grand marché du monde.*” (5)

Mais en quoi consiste cette approbation ?

* La première exigence dépend de la nature du médicament : en effet, on peut distinguer deux classes de médicaments :

- les “drugs” qui répondent à la définition générale du médicament et dont la majorité sont des médicaments O.T.C. (Over The Counter) c’est-à-dire des médicaments pouvant être délivrés sans ordonnance ;

- et les “new drugs” qui : -> entrent dans la catégorie générale du médicament ;
 - > ne bénéficient pas d’une reconnaissance générale de sécurité et d’efficacité par un panel d’experts qualifiés ;
 - > n’ont pas fait l’objet, antérieurement à 1938, d’une utilisation identique à celle préconisée.

Les “new drugs” sont en général des médicaments dits de prescription dont la délivrance nécessite une ordonnance.

Si le médicament appartient à la classe des “new drugs”, la première exigence de la FDA, et ce depuis 1938, est la constitution, par le fabricant du médicament, et l’approbation, par la FDA, de la “New Drug Application” (NDA) qui correspond en fait à notre dossier d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Cette étape est loin d’être négligeable surtout pour les industries exportant aux USA qui se heurtent à plusieurs obstacles :

- * celui de la traduction, car chaque langue possède ses propres subtilités;
- * celui du temps mis par la FDA pour approuver le document.

De plus, la NDA qui, au début, ne contenait que les rapports sur l’innocuité du produit dans ses conditions normales d’utilisation, a évolué. Elle est devenue plus exigeante quant aux tests prouvant l’innocuité du médicament et elle demande maintenant que soit prouvée l’efficacité du médicament.

Cependant, l'accréditation concerne non seulement le médicament mais aussi l'industrie qui le fabrique. Ainsi, après avoir approuvé la NDA, la FDA vient vérifier que le médicament en question est fabriqué, contrôlé et stocké conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication américaines : les current Good Manufacturing Practices (cGMPs). C'est l'inspection FDA !

Toutes les lois sont réunies dans le code des lois américaines : le "United State Code" (U.S.C.). C'est alors à vous de les interpréter.

Remarque : il apparaît important de souligner que le respect des lois ne doit pas être envisagé comme une contrainte exigée par la FDA mais plutôt comme un moyen d'améliorer ses propres performances industrielles. En effet, ces Bonnes Pratiques n'ont pas été écrites pour alourdir notre travail mais bien pour nous aider à faire du bon travail.

Ainsi, si vous êtes décidés à vous faire agréer par la FDA, la première question que vous vous posez ne doit pas être :

- Quelles sont les exigences minimales pour passer avec succès une inspection FDA ?

et votre principal objectif ne devra pas se résumer à :

- il faut que nous fassions ce que la FDA trouvera acceptable et c'est tout !

Il faudra toujours travailler de la meilleure façon possible pour assurer une qualité optimale au produit.

2 - Les documents officiels. (6)

Le premier travail à faire, dans l'optique de satisfaire aux lois, est de bien s'en imprégner. Commence alors un long travail de lecture et de compréhension.

2 - 1 - Les lois proprement dites.

Les lois gouvernementales se trouvent réunies dans le "United States Code". Le contenu des lois est exprimé en termes relatifs tels que "approprié", "adéquat", "convenable"..., et nous apparaît donc assez imprécis.

En fait, on peut trouver plusieurs raisons à cette rédaction un peu floue :

- * une assez grande flexibilité des textes pour qu'ils restent valables quand les techniques ou les produits évoluent ;
- * le souci de ne pas enfreindre les libertés individuelles des citoyens et ainsi laisser libre l'interprétation des lois aux industriels ;
- * la vision trop générale de ceux qui les écrivent : le Congrès ne voit que l'aspect législatif au niveau de la santé publique et les aspects pratiques peuvent parfois lui échapper. C'est pourquoi, en restant vague, il sous-entend toutes les parties non législatives.

Dans le but de rendre la compréhension de ces lois plus facile et les exigences plus évidentes, la FDA s'est vue dans l'obligation de publier d'autres documents.

2 - 2 - “Regulations”.

2 - 2 - 1 - L'établissement des “regulations”.

Pour expliquer les lois, la FDA se heurte au problème de l'interprétation car elle peut ne pas comprendre le texte de la façon dont le Congrès l'entend.

Pour rédiger ces “regulations”, la FDA confie chaque sujet à une des nombreuses agences qui la constituent, chacune étant spécialisée dans un domaine particulier.

La FDA se heurte au même dilemme que le Congrès : il faut que les “regulations” expriment leur objectif, à savoir la santé publique, tout en préservant la liberté individuelle du choix.

C'est dans ce but qu'en Mars 1978, l'ordre exécutif 12044 impose aux Agences Fédérales comme la FDA :

- * de faire des “regulations” simples et claires ;
- * de minimiser les charges économiques et administratives liées aux “regulations” ;
- * d'impliquer significativement les citoyens dans la rédaction des “regulations”.

Mais la loi la plus intéressante pour les industriels reste “the Administrative Procedure Act” qui impose aux Agences Fédérales de publier leur projet de règlement dans le “Federal Register” et de permettre aux citoyens concernés de participer à ces règlements.

En effet, tout le monde dispose de 60 à 90 jours pour donner son avis et émettre des suggestions sur le sujet.

Après quoi, la FDA revoit sa proposition en tenant compte de chaque remarque faite par les professionnels pour établir le règlement définitif ou “regulation”.

“The Administrative Procedure Act” stipule aussi que la “regulation” n’est effective qu’après au moins 30 jours suivant sa publication dans le “Federal Register” sauf si cette attente est contraire à l’intérêt public.

Ces “regulations” ont force et effet de loi.

2 - 2 - 2 - Le contenu général des “regulations”.

Les “regulations” renseignent sur les demandes légales de la FDA et sur les moyens dont dispose cet organisme pour les faire appliquer.

Elles donnent une interprétation des lois en mettant l’accent sur les exigences reconnues nécessaires par la FDA.

En fait, elles décrivent le résultat à obtenir , et c’est à chaque industriel que revient la tâche de trouver les moyens pour y parvenir et de les faire appliquer au sein de l’entreprise.

Toutes les parties du 21 CFR ont un domaine spécifique, par exemple, les parties 210 et 211 concernent les “current Good Manufacturing Practices”.

Toutes les “FDA regulations” sont regroupées dans le “Code of Federal Regulation (ou CFR) Title 21 part 1-1300”. Elles y sont publiées dans l’édition qui suit leur publication dans le “Federal Register”. Ce document comprend 9 volumes et on peut se le procurer auprès du :

U.S. Government Printing Office

Washington, DC 20402

tél : 202 - 783 - 32398.

3 - Interprétation personnelle des “regulations” applicables au laboratoire de contrôle d’une industrie pharmaceutique. (7)

Le laboratoire de Contrôle de la Qualité remplit une des fonctions les plus importantes de la production et du contrôle pharmaceutique, c’est pourquoi une grande proportion des “cGMPs” s’y rapporte.

A présent, il paraît important de donner une interprétation aussi juste que possible des deux chapitres du CFR qui traitent des cGMPs en se limitant à leur application dans le laboratoire de contrôle d’un établissement pharmaceutique.

Il faut cependant préciser que cette interprétation est certainement incomplète car il s’avère difficile de maîtriser toutes les subtilités de la langue américaine d’autant plus lorsqu’il s’agit de termes juridiques.

3 - 1 - Le 21 CFR Part 210 : “current Good Manufacturing Practice in manufacturing, processing, packing or holding of drugs ; general”.

Ce chapitre est beaucoup plus succinct que le suivant car, comme son titre l’indique, il ne s’agit que de généralités.

Il indique d’une part, le but des cGMPs, à savoir d’assurer qu’un médicament possède toutes les caractéristiques déterminées à l’avance ce qui concernent, dans le domaine exploré, les installations, les contrôles de fabrication, le conditionnement et le stockage des médicaments. Il affirme d’autre part l’autorité qu’a la FDA :

- * pour considérer comme adultéré tout médicament non conforme ;
- * et pour prendre une décision réglementaire envers un tel produit ou envers toute personne responsable de cette non conformité.

Le dernier paragraphe de ce chapitre correspond au lexique de tous les termes utiles que l’on pourra rencontrer dans le chapitre suivant.

“Act” : Abréviation pour “Federal Food, Drug & Cosmetic Act”.

“Batch” = (lot) : Quantité spécifique d’un médicament ou de tout autre matériau obtenu au cours d’un cycle donné de fabrication, et supposée présenter des caractères et une qualité uniforme, à l’intérieur des limites spécifiées.

“Component” = (composant) : Tout composant utilisé dans la fabrication d’un produit pharmaceutique y compris ceux qui ne sont pas apparents dans ce produit.

“Drug product” = (produit pharmaceutique) : Forme galénique (ex : comprimé, gélule...) qui contient généralement un principe actif associé ou non à des composants inactifs.

Ce terme inclut aussi les formes de dosage ne contenant pas de principe actif mais utilisées en tant que placebo.

“Fiber” = (fibre) : tout contaminant particulaire au moins trois fois plus long que large.

“Non-fiber-releasing filter” = filtre non relarguant : tout filtre qui, après un pré-traitement comme le lavage, ne relarguera pas de fibres dans le composant ou le médicament filtré. Tous les filtres en amiante sont considérés comme relarguants.

“Active ingredient” = (principe actif) : tout composant qui doit fournir l’activité pharmacologique ou autre effet direct sur le diagnostic, le soin, la réduction, le traitement ou la prévention des maladies ou qui affecte la structure ou une fonction du corps humain ou animal.

Le terme inclut les composants qui peuvent subir une transformation chimique pendant la fabrication du produit pharmaceutique et qui y sont présents sous une forme modifiée sensée fournir une activité ou un effet spécifique.

“Inactive ingredient” = (excipient) : tout composant autre que les principes actifs.

“In-process material” = (matériau intermédiaire) : tout matériau fabriqué, préparé, mélangé ou issu d’une réaction chimique qui est produit et utilisé pour la préparation d’un produit pharmaceutique.

“Lot” : portion spécifique et identifiée d’un lot ayant des caractères et une qualité uniformes à l’intérieur des limites spécifiées ; ou, dans le cas d’un médicament fabriqué par un procédé continu, il s’agit d’une quantité spécifique et identifiée produite pendant une unité de temps ou en quantité qui assure des caractéristiques et une qualité uniforme dans les limites spécifiées.

“Lot number, control number & batch number” = (numéro de lot ou de contrôle) : toute combinaison distincte de lettres, chiffres ou symboles ou toute combinaison des trois, à partir de laquelle l’histoire complète de la fabrication, du conditionnement, du stockage et de la distribution d’un lot de produit pharmaceutique ou d’un autre matériau peut être déterminée.

“Manufacture, processing, packing or holding of drug product” = (préparation, fabrication, conditionnement ou stockage d’un produit pharmaceutique) : ceci inclut les opérations d’emballage et d’étiquetage, les tests et le contrôle de la qualité du produit pharmaceutique.

“Quality control unit” = (service Contrôle de la Qualité) : toute personne ou élément organisationnel désigné par l’entreprise pour être responsable des fonctions relatives au contrôle de la qualité.

“Strength” : * la concentration de la substance ;

* l’activité thérapeutique du produit pharmaceutique.

“Theoretical yield” = (rendement théorique) : quantité qui devrait être produite à n’importe quelle phase appropriée de la préparation, de la fabrication ou du conditionnement d’un produit pharmaceutique particulier, basée sur la quantité de composants utilisée, en l’absence de toute perte ou erreur dans la production réelle.

“Actual yield” = (rendement réel) : quantité réellement produite à toute phase appropriée de fabrication, de transformation ou de conditionnement d’un produit pharmaceutique.

“Percentage of theoretical yield” : rapport entre le rendement réel et le rendement théorique. Il s’exprime en pourcentage.

“Acceptance criteria” = (critères d’acceptation) : spécifications du produit et critères d’acceptation ou de refus : niveaux de qualité acceptable et inacceptable, liés à un plan d’échantillonnage, nécessaires pour décider de l’acceptation ou du refus du lot.

“Representative sample” = (échantillon représentatif) : échantillon dont le nombre d’unités est basé sur un critère rationnel comme l’échantillonnage randomisé, et qui doit représenter exactement le matériau échantillonné.

“Gang-printed labelling” : article de suremballage imprimé.

3 - 2 - Le 21 CFR Part 211 : “current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals”.

Ce chapitre se compose de onze sous-parties. Cependant, seules huit seront étudiées : elles se rapportent au laboratoire de contrôle. Elles traitent successivement du personnel, des locaux, de l'équipement, des matières premières, des contrôles proprement dits, des documents et des produits retournés. Les sous-parties relatives aux contrôles de production, de conditionnement, d'étiquetage et de distribution ne seront pas traitées.

3 - 2 - 1 - Organisation et personnel.

3 - 2 - 1 - 1 - Les responsabilités du service Contrôle de la Qualité (§ 221-22).

Le service Contrôle de la qualité est responsable et a l'autorité :

- * pour accepter ou refuser un lot qu'il soit de matières premières, de conditionnement primaire, de tout autre matériau entrant dans le procédé de fabrication du produit pharmaceutique ou du médicament lui-même ;

Remarque : cette responsabilité s'étend aux médicaments pour lesquels il existe un contrat avec une entreprise chargée de les préparer, de les fabriquer, de les conditionner ou de les stocker.

- * pour revoir tous les documents relatifs à la fabrication du produit pharmaceutique afin de s'assurer qu'aucune erreur n'a été commise ou, dans le cas contraire, qu'une investigation a été menée ;

Remarque : Ceci sous-entend la nécessité de mener une investigation chaque fois qu'un résultat est hors normes.

- * pour accepter ou refuser les procédures et spécifications relatives au produit pharmaceutique.

Le service, pour effectuer sa tâche dans les meilleures conditions possibles, disposera d'installations appropriées.

Toutes ces responsabilités ainsi que les procédures applicables à ce service doivent être consignées par écrit .

3 - 2 - 1 - 2 - Qualification du personnel (§ 221-25).

Ce paragraphe concerne toutes les personnes du laboratoire qu'elles soient techniciens ou responsables de service.

Outre le fait que le personnel doit être en nombre suffisant, chacune de ces personnes devra avoir l'instruction, la formation ou l'expérience suffisante, ou une combinaison des trois, pour lui permettre d'accomplir les fonctions qui lui sont assignées.

Ce paragraphe prévoit aussi une formation continue de ces personnes par des personnes qualifiées:

- * sur les opérations particulières à accomplir ;
- * sur les cGMPs concernant ces opérations.

Remarque : il est souhaitable, voire indispensable, de garder une trace de cette formation !

3 - 2 - 1 - 3 - Responsabilités du personnel (§ 211-28).

Le personnel du laboratoire de contrôle doit appliquer de bonnes pratiques vestimentaires, d'hygiène et de santé afin d'éviter toute contamination du produit pharmaceutique. C'est-à-dire qu'il doit porter des vêtements propres et adaptés ainsi qu'une protection si nécessaire ; il doit avertir le responsable du service si son état de santé n'est pas compatible avec les conditions de réalisation de ses fonctions ou s'il est susceptible d'altérer la qualité de l'étude. Ce dernier prendra alors les dispositions qui s'imposent.

D'autre part, il est spécifié que seul le personnel autorisé peut avoir accès aux zones de travail.

3 - 2 - 2 - Bâtiments et installations.

3 - 2 - 2 - 1 - Conception et caractéristiques de construction (§ 211-42 à 52).

Dès ce moment il faut prendre toutes les précautions pour minimiser les risques de contamination afin d'avoir une qualité de produit irréprochable.

- * Les locaux doivent avoir une taille et une conception adéquate pour permettre l'agencement des équipements et faciliter le nettoyage, la maintenance ainsi que les opérations de contrôle proprement dites, toujours dans l'optique de prévenir des contaminations et d'éviter la confusion entre les différents matériaux.

- * De plus, toutes les zones de travail doivent disposer d'un éclairage et d'un système de ventilation adéquats.

* Il est parfois nécessaire d'équiper le laboratoire d'un système de contrôle de la température, de la pression, de l'humidité et/ou de l'empoussiérage.

* Il doit y avoir une zone séparée pour les opérations aseptiques. Cette zone doit avoir des sols, des murs et des bouches d'aération facilement lavables.

Elle doit être :

- équipée d'un contrôleur d'humidité, de température et des conditions environnementales ;
- approvisionnée en air filtré sous-pression ;
- pourvue : -> d'un système de nettoyage et de désinfection permettant de produire des conditions aseptiques ;
-> d'un système de maintenance de l'équipement servant au contrôle des conditions aseptiques ;

Remarque : les locaux utilisés pour des produits pharmaceutiques à base de pénicilline doivent être séparés de ceux servant à d'autres produits pharmaceutiques à usage humain.

Cette parenthèse vient de la préoccupation de la FDA concernant les contaminations croisées.

* Si l'air est recyclé, des mesures doivent être prises pour le contrôler ;

Remarque : les systèmes de traitement de l'air utilisés pour des produits à base de pénicilline devront être séparés de ceux servant aux autres produits pharmaceutiques à usage humain.

* L'eau potable doit satisfaire aux normes établies dans "The Environmental Protection Agency's Primary Drinking Water Regulation" que l'on trouve dans le 40 CFR Part 141, et doit être amenée par un système de tuyauterie sans défaut pour empêcher toute contamination du produit pharmaceutique.

- * Les égouts doivent être équipés d'un système empêchant le retour.

- * Les déchets doivent être entreposés de manière salubre et évacués dans les plus brefs délais.

- * Des facilités alimentées en eau chaude et froide, approvisionnées en savon ou détergent, en séchoirs ou serviettes à usage unique et équipées de toilettes propres devront être facilement accessibles depuis les aires de travail.

3 - 2 - 2 - 2 - Entretien et maintenance (§ 211-56 et 58).

Remarque : Deux points sur lesquels insistent les cGMPs sont l'entretien et la maintenance qu'il s'agisse de ceux des locaux ou ceux du matériel, ce qui est tout à fait logique puisque la plupart des contaminations est le résultat d'un entretien partiel ou superficiel.

Les bâtiments et installations doivent être maintenus dans de bonnes conditions de propreté et de fonctionnement dans le but d'empêcher toute contamination.

Pour cela des procédures écrites assignant les responsabilités et décrivant en détail les plans de nettoyage, les méthodes, l'équipement et les matériaux utilisés pour l'entretien des bâtiments et des installations doivent être suivies par tout le personnel qu'il soit intérimaire ou non.

De même, il faut prévoir des procédures écrites pour l'utilisation d'agents de nettoyage et d'aseptisation ainsi que des raticides, insecticides et fongicides.

Pour l'utilisation des trois derniers, il faut se référer au "Federal Insecticide, Fungicide & Rodenticide Act". (7 U.S.C. 135).

3 - 2 - 3 - Equipement.

3 - 2 - 3 - 1 - Conception, taille et emplacement (§ 211-63 et 65).

L'équipement doit être conçu et agencé de manière à faciliter son utilisation, son nettoyage et sa maintenance.

L'équipement doit être tel que :

- * sa surface, ainsi que que les substances requises pour la lubrification ou le refroidissement, n'entrent jamais au contact des matières premières, produits intermédiaires ou produits pharmaceutiques ;
- * les matériaux qui le constituent, ne soient pas réactifs, ni susceptibles de céder ou de capter des constituants afin de ne pas altérer la sécurité, la concentration, l'activité ou la pureté exigée du produit pharmaceutique.

3 - 2 - 3 - 2 - Nettoyage et maintenance (§ 211-67).

Tous les appareils doivent, conformément à des procédures écrites être :

- * nettoyés pour prévenir toute contamination susceptible d'altérer la qualité du produit pharmaceutique ;
- * et vérifiés périodiquement pour s'assurer de leur bon fonctionnement.

Les procédures doivent aborder au moins les points suivants :

- * la distribution des responsabilités pour le nettoyage et la maintenance des équipements ;
- * les plans de nettoyage et de maintenance et même d'aseptisation quand cela est approprié ;
- * une description suffisamment détaillée des méthodes de nettoyage et de maintenance de l'équipement et des matériaux, y compris des méthodes de désassemblage et de réassemblage des appareils quand cela est nécessaire ;
- * une protection contre la contamination de l'équipement propre avant qu'il soit utilisé ;
- * une inspection de l'équipement propre juste avant utilisation.

Toutes ces opérations doivent être enregistrées et les enregistrements conservés.

Remarque : D'un point de vue pratique, chaque technicien devrait apposer une étiquette de confirmation datée et signée sur l'équipement dont il est responsable. Il y figurerait :

- la date prévue pour la prochaine confirmation ;*
- l'identification du responsable autorisé chargé de la confirmation ;*
- la date de la dernière confirmation.*

Ainsi, toute personne devant travailler sur l'équipement en question verrait du premier coup d'oeil s'il peut s'en servir sans crainte d'obtenir un résultat hors normes par défaut de maintenance.

3 - 2 - 3 - 3 - Equipement automatique, mécanique et électronique (§ 211-68).

Remarque : ce paragraphe ouvre une parenthèse sur les appareils automatiques ou électroniques comme les ordinateurs qui sont de plus en plus utilisés.

C'est un point qui est très souvent négligé par les industriels car ils conçoivent difficilement qu'il influe directement sur la qualité du produit pharmaceutique. Pourtant la FDA ne manquera pas de l'inspecter.

Ils devront être calibrés et contrôlés comme tout autre appareil conformément à une procédure écrite, et la preuve de ces opérations devra être conservée comme n'importe quel autre document.

Entre autre contrôle, il faudra vérifier que seul un personnel autorisé a la possibilité d'entrer, de sortir ou de modifier des données.

En outre, tout programme informatique devra être validé et un enregistrement de cette validation conservé.

Enfin, des systèmes de sécurité, empêchant les falsifications de données comme les pertes involontaires, devront être mis en place, contrôlés et enregistrés.

3 - 2 - 3 - 4 - Les filtres (§ 211-72).

Ce matériel fait l'objet d'un paragraphe à lui tout seul car il entre directement au contact avec le produit, aussi, une attention toute particulière doit lui être portée.

Les filtres utilisés pour les liquides entrant dans les préparations injectables à usage humain ne doivent pas relarguer de fibres.

Si l'emploi de filtres relarguants est nécessaire, on devra leur adjoindre un deuxième filtre non relarguant, de porosité inférieure ou égale à $0,22 \mu\text{m}$ afin de rendre la présence de particules minimale dans le produit injectable.

On pourra utiliser un filtre en amiante à condition de prouver à la FDA que l'emploi d'un filtre non relarguant compromettrait la sécurité ou l'efficacité du médicament injectable.

3 - 2 - 4 - Les composants, conditionnements primaires et systèmes de fermeture.

3 - 2 - 4 - 1 - Généralités (§ 211-80).

Des procédures écrites décrivant en détail :

- la réception ;
- l'identification par un code distinct précisant l'état du produit (quarantaine, accepté ou refusé) ;
- le stockage ordonné et adéquat (hors du sol et facilement accessible) ;
- le maniement ;
- l'échantillonnage ;
- le contrôle ;
- l'acceptation ou le refus ;

des composants, conditionnements primaires et systèmes de fermeture devront être établies et suivies, toujours dans l'optique de prévenir toute contamination.

**3 - 2 - 4 - 2 - Réception et stockage avant contrôle
(§ 211-82).**

Un examen visuel destiné à rapporter tout dommage ou contamination doit être pratiqué et renseigné pour chacun de ces produits. Puis ils sont stockés en quarantaine jusqu'à ce qu'une nouvelle disposition soit prise (accepté ou refusé).

3 - 2 - 4 - 3 - Contrôle et nouvelle disposition (§ 211-84).

Remarque : l'échantillonnage est une étape importante car elle conditionne en partie la fiabilité des contrôles qui sont effectués et donc, le résultat final. Si l'on part, dès le début, d'un échantillon non représentatif, les résultats risquent de ne pas être conformes. Imaginez alors la perte de temps, d'argent... nécessaires pour prouver que l'erreur vient du prélèvement et non du produit lui-même et ainsi effectuer un nouvel échantillonnage pour refaire les tests.

Des échantillons représentatifs de chaque lot doivent être prélevés et contrôlés. Il faut choisir un critère approprié d'échantillonnage, par exemple un critère statistique prenant en compte la variabilité du produit; le degré de précision désiré, l'historique de la qualité du fournisseur et la quantité nécessaire aux analyses et aux réserves.

La procédure d'échantillonnage doit stipuler que :

* les contenants dans lesquels sont mis les prélèvements doivent être nettoyés s'il le faut, puis ouverts de manière à empêcher la contamination de leur contenu ou des autres produits ;

* l'échantillon est prélevé et délivré de façon à prévenir les contaminations, parfois même, de manière aseptique ;

* si l'on a besoin de prélever un échantillon au sommet, milieu et fond de contenant, le contrôle se fait sur chacune de ces subdivisions et non pas sur un mélange des trois ;

* l'échantillon est identifié par :

- le nom du produit échantillonné ;
- le numéro de lot ;
- le contenant dans lequel l'échantillon a été prélevé ;
- la date de l'échantillonnage ;
- le nom du préleveur ;

* les contenants, dans lesquels ont été prélevés les échantillons, sont ensuite repérés.

Le contrôle des échantillons doit suivre la procédure suivante :

* chaque composant, conditionnement primaire ou système de fermeture d'un produit pharmaceutique doit subir :

- au moins un test d'identité ;

- des tests pour vérifier la pureté, la concentration, l'activité et la qualité ;

Remarque : Pour ces derniers, on peut se contenter du certificat de contrôle du fournisseur pourvu que l'on établisse périodiquement la validité de ce certificat.

- un contrôle microscopique si nécessaire ;

- des tests microbiologiques quand le produit est susceptible d'être contaminant ;

* une fois prouvée la conformité du produit aux spécifications écrites d'identité, de concentration, d'activité, de qualité et de pureté, le produit peut être accepté et libéré par le service Contrôle de la Qualité pour être utilisé. En cas contraire, le produit est refusé.

**3 - 2 - 4 - 4 - Utilisation des composants, conditionnements
primaires et systèmes de fermeture acceptés
(§ 211-86).**

L'utilisation des produits acceptés doit suivre la méthode "FIFO" (First-In-First-Out), c'est-à-dire que les premiers acceptés sont les premiers utilisés.

Remarque : Ces produits seront à nouveau soumis à tous les tests précédents si les conditions ou la durée, de stockage ont pu les altérer. Ils seront ensuite acceptés ou refusés par le service Contrôle de la Qualité.

3 - 2 - 4 - 5 - Les composants, conditionnements primaires et systèmes de fermeture refusés (§ 211-89).

Les produits refusés devront être identifiés et stockés en quarantaine de manière à empêcher leur utilisation.

3 - 2 - 4 - 6 - Les conditionnements primaires et systèmes de fermeture (§ 211-94).

Ils ne doivent pas être réactifs, ni susceptibles de céder ou de capter des constituants pour ne pas altérer la sécurité, l'identité, la concentration, l'activité, la qualité ou la pureté du produit pharmaceutique au-delà des exigences officielles ou établies.

Ils doivent être nettoyés et parfois même stérilisés et dépyrogénés suivant leur utilisation, conformément à des procédures écrites.

Les systèmes de fermeture doivent fournir au produit pharmaceutique une protection adéquate contre les facteurs externes prévisibles susceptibles de le détériorer ou de le contaminer pendant le stockage et l'utilisation.

3 - 2 - 5 - Les contrôles de laboratoire.

3 - 2 - 5 - 1 - Exigences générales (§ 211-160).

Toute spécification, norme, plan d'échantillonnage, procédure, utilisés dans les contrôles de laboratoire, de même que toute modification de ceux-ci, doivent être écrits par le service approprié, approuvé par celui du Contrôle de la Qualité, suivis et documentés.

Toute déviation à ces derniers doit être enregistrée et justifiée.

Les contrôles de laboratoire sont destinés à assurer que les composants, conditionnements primaires, systèmes de fermeture, produits intermédiaires, étiquettes et produits pharmaceutiques sont conformes aux critères d'identité, de concentration, d'activité, de qualité et de pureté, c'est-à-dire aux spécifications.

Les spécifications doivent comprendre :

- une description de l'échantillonnage (l'échantillon doit être représentatif et correctement identifié) ;
- les procédures de contrôle utilisées.

Les contrôles de laboratoire comprennent non seulement tous les tests mais aussi la calibration, à intervalles réguliers, selon un programme établi, des instruments, appareils, indicateurs et appareils d'enregistrement utilisés au laboratoire.

Ce programme doit contenir les indications spécifiques, les plans de calibration, les limites de sécurité et de précision ainsi que les dispositions en cas de dépassement des limites pour ne pas utiliser des appareils non conformes.

3 - 2 - 5 - 2 - Contrôle et libération pour la distribution
(§ 211-165).

* Avant de libérer un lot de produit pharmaceutique, il faut avoir démontré la conformité de celui-ci aux spécifications y compris en ce qui concerne l'identité, la concentration et l'activité de chaque composant.

* Dans le cas de produits ayant un court délai de péremption comme les produits radio pharmaceutiques, pour lesquels sont conduits des tests de stérilité et/ou de dépyrogénéation qui sont assez longs, on peut libérer les lots avant la fin des tests à condition que ces tests soient achevés le plus rapidement possible.

* L'échantillonnage du produit fini doit suivre une procédure écrite décrivant la méthode et le nombre d'unités par lot. Il en est de même pour le plan de contrôle.

* Le critère d'acceptation, basé sur des statistiques, doit assurer que seuls des lots conformes aux spécifications sont acceptés et libérés.

* Chaque méthode de contrôle doit être validée sur le plan de la sécurité, de la sensibilité, de la spécificité et de la reproductibilité.

Cette validation doit être documentée et conservée.

Remarque : cette étape est longue et on ne sait pas toujours tout ce que la validation doit comporter. Pourtant c'est un point que la FDA ne manquera pas d'aborder au cours de l'inspection.

* Tout produit pharmaceutique non conforme aux normes, spécifications, ou autre critère en rapport avec le contrôle de la qualité, est refusé.

En cas de retraitement, un nouveau contrôle doit certifier que le nouveau produit pharmaceutique est conforme.

3 - 2 - 5 - 3 - Tests de stabilité (§ 211-166).

* L'évaluation des caractéristiques de stabilité d'un produit pharmaceutique doit faire l'objet d'un programme écrit.

* Les résultats de ces tests doivent servir à déterminer une date de péremption et les conditions de stockage du produit pharmaceutique testé.

* Le programme du test de stabilité doit convenir :

- de la taille des échantillons ;
- des conditions de stockage des échantillons ;
- de la méthode de contrôle fiable, significative et spécifique ainsi que des intervalles de temps auxquels les contrôles sont faits ;
- que le contrôle du produit doit se faire dans le même système conditionnement primaire / système de fermeture que celui dans lequel il sera commercialisé ;
- d'un contrôle de reconstitution extemporanée si le produit pharmaceutique s'y prête.

* Des études accélérées combinées aux caractéristiques de stabilité des composants et du système conditionnement primaire / système de fermeture peuvent servir à proposer une date de péremption dans le cas où les résultats de l'étude en temps réel ne sont pas disponibles.

De toute façon, le test de stabilité en temps réel est poursuivi jusqu'à ce que soit vérifiée la date de péremption proposée. Une nouvelle date peut même être proposée.

* Pour les produits homéopathiques, l'évaluation de la stabilité doit s'appuyer sur la compatibilité de leurs composants et sur l'expérience commerciale du produit. Il faudra démontrer que le médicament ne subit aucune dégradation durant la période normale d'utilisation et ce dans le système conditionnement primaire / système de fermeture où il est commercialisé.

Remarque : ce paragraphe ne concerne pas les extraits allergéniques étiquetés "N.U.S. Standard of Potency".

3 - 2 - 5 - 4 - Exigences particulières (§ 211-167).

Ce paragraphe s'adresse :

* aux produits pharmaceutiques stériles ou apyrogènes pour lesquels l'application d'une procédure écrite doit confirmer ces caractéristiques ;

* aux pommades ophtalmiques dont on doit vérifier l'absence de particules étrangères ou de substances dures ou abrasives conformément à des procédures écrites ;

* aux produits pharmaceutiques à libération contrôlée pour lesquels il devra exister une procédure écrite vérifiant que la cinétique de libération de chaque principe actif est conforme aux exigences.

3 - 2 - 5 - 5 - Echantillons de réserve (§ 211-170).

Ce paragraphe concerne chaque lot de principe actif et de produit pharmaceutique, hormis les compresses médicales.

Un échantillon représentatif, correspondant à deux fois la quantité nécessaire pour effectuer tous les contrôles hormis ceux de stérilité et de pyrogénicité, doit être prélevé, identifié puis conservé dans des conditions adéquates.

Les échantillons de produits pharmaceutiques sont conservés dans le même système conditionnement primaire / système de fermeture que celui dans lequel il sera commercialisé.

La durée de conservation dépend de la nature du produit :

* s'il s'agit d'un produit radiopharmaceutique (excepté les kits de réactifs non-radioactifs) ou d'un de ses principes actifs, l'échantillon de réserve est conservé :

- trois mois après la date de péremption du produit pharmaceutique si celle-ci est de trente jours ou moins ;
- six mois après la date de péremption du produit pharmaceutique si celle-ci excède trente jours.

- * s'il s'agit d'un médicament OTC ne portant pas de date de péremption car il répond aux critères d'exception du paragraphe 211-137, ou d'un de ses principes actifs, l'échantillon de réserve est conservé pendant les trois ans qui suivent la distribution du dernier lot de ce produit pharmaceutique ;

- * pour tous les autres produits pharmaceutiques ou un de leurs principes actifs, l'échantillon de réserve est conservé un an après la date de péremption du produit.

Remarque : ces réserves représentent une "perte" de place assez importante, mais songez que nos voisins allemands sont obligés de les conserver pendant une durée minimum de vingt ans !

Pour les produits pharmaceutiques répondant aux deux dernières catégories, un examen visuel servant à détecter une détérioration du produit est effectué et enregistré au moins une fois par an, à moins que celui-ci n'affecte l'intégrité de l'échantillon.

Si l'on met en évidence une détérioration quelconque, il s'en suit une investigation conformément au paragraphe 211-192.

3 - 2 - 5 - 6 - Animaux de laboratoire (§ 211-173).

L'entretien et le contrôle de ces animaux devront assurer leur aptitude à répondre aux tests auxquels ils sont destinés.

Tous les animaux seront identifiés et leur historique établi.

3 - 2 - 5 - 7 - Contamination par la pénicilline**(§ 211-176).**

La présence de pénicilline doit être détectée, conformément à des procédures écrites, dans tous les produits pharmaceutiques ne devant pas en contenir mais pour lesquels une contamination croisée a pu se produire.

Si une telle présence est prouvée, le produit pharmaceutique ne doit pas être commercialisé.

Il existe une "procédure pour la détection et la mesure de la contamination par la pénicilline dans les médicaments" disponible auprès :

- de "The Division of Research, Food and Drug Administration,
200 C St.S.W., Washington, DC 20204"

- ou de "Inspection at the Office of the Federal Register,
800 North Capito Street, N.W., Suite 700, Washington, DC 20408".

3 - 2 - 6 - Enregistrements et rapports.**3 - 2 - 6 - 1 - Exigences générales (§ 211-180).**

* Tout enregistrement concernant un lot de produit pharmaceutique ou un de ses constituants (composant, conditionnement primaire, étiquette) doit être conservé un an après la date de péremption du produit.

Les enregistrements concernant un lot de médicaments OTC ou un de ses constituants sont, eux, conservés pendant les trois ans qui suivent la distribution du lot.

* Lors d'une inspection autorisée de l'établissement, tous les enregistrements en cours de conservation doivent être facilement disponibles. L'inspecteur peut faire une copie du document consulté.

Ces documents peuvent se présenter sous plusieurs formes : original, copie certifiée conforme, microfilm, microfiche...

Dans tous les cas, un système de lecture et de copie approprié doit être disponible.

* Ces enregistrements peuvent servir à évaluer, au moins annuellement, les normes de qualité de chaque produit pharmaceutique et, éventuellement, à déterminer le besoin de modification des spécifications ou des procédures de contrôle.

Cette évaluation doit suivre une procédure écrite mettant l'accent sur les points suivants:

- la revue de tous les enregistrements de lots acceptés ou refusés ;
- la revue des réclamations, rappels, retours ou retraitement de produit pharmaceutique, ainsi que des investigations menées conformément au paragraphe 211 - 192 ;

* Des procédures écrites doivent établir que les responsables de l'entreprise sont au courant de :

- toutes les investigations menées sur les réclamations, retours ou retraitements de produit pharmaceutique, qu'ils y aient été impliqués ou non ;

- toutes les réglementations FDA ;
- tous les rapports d'inspection faits par la FDA et les actions réglementaires qui en découlent ;

* Le référentiel, utilisé pour mettre au point des méthodes de contrôle, doit être obligatoirement l'U.S.P. (United States Pharmacopeia).

3 - 2 - 6 - 2 - Documents relatifs au nettoyage d'équipement et livret d'utilisation (§ 211-182).

Parmi les enregistrements relatifs aux équipements, on doit trouver ceux qui concernent:

- leur nettoyage ;
- leur maintenance (excepté la maintenance de routine comme la lubrification et les ajustements) ;
- leur utilisation (avec la date, l'heure et le numéro de lot de chaque produit traité).

Ces enregistrements, pouvant se présenter sous forme d'un cahier propre à chacun des équipements, sont contrôlés, datés et signés.

3 - 2 - 6 - 3 - Documents relatifs aux composants, conditionnements primaires, système de fermeture et étiquettes (§ 211-184).

Des enregistrements doivent renseigner sur :

* le produit lui-même : -> identité, quantité de chaque lot ;

-> nom du fournisseur ;

-> numéro de lot du fournisseur s'il est connu ;

-> code attribué à la réception ;

-> date de réception ;

-> nom et adresse du premier fabricant s'il est différent du fournisseur ;

* les résultats des tests et examens ainsi que les conclusions ;

* la traçabilité de chacun de ces produits : à chaque lot est associée sa destination (numéro de lot du produit pharmaceutique) ;

* la revue d'étiquetage ;

* la disposition de refus d'un lot.

**3 - 2 - 6 - 4 - Documents relatifs aux contrôles de
laboratoire effectués sur le produit
pharmaceutique (§ 211-186 à 192).**

Ils doivent renseigner sur :

- * le produit testé : nom, concentration, forme de dosage ;
- * les instructions complètes de contrôle, procédures d'échantillonnage et de test, spécifications, notations spéciales et précautions à prendre.

Ces documents sont contrôlés, datés et signés.

3 - 2 - 6 - 5 - Résultats des tests (§ 211-194).

Pour chaque test, un document est établi avec les renseignements suivants :

- * description de l'échantillon reçu pour le test (identification de la source, quantité, numéro de lot ou autre code spécifique, date d'échantillonnage et date de réception de l'échantillon au laboratoire) ;
- * énoncé de la méthode utilisée pour le contrôle (la référence de la méthode suffira dans le cas d'une méthode appartenant à un référentiel de normes ou une NDA approuvée) ;

Remarque : une copie des référentiels reconnus peut être obtenue auprès

de :

“Association of Official Analytical Chemist, 2200 Wilson Blvd

Suite 400, Arlington, V.A 22201 - 3301”.

La méthode aura été préalablement validée.

* éventuellement la dose exacte d'échantillon utilisée pour le test ;

* toutes les données acquises au cours du test, y compris les graphes, les tableaux et les spectres correctement identifiés (elles doivent être reliées à un produit spécifique) ;

* tous les calculs effectués lors du test avec les unités de mesure, les facteurs de conversion et facteurs d'équivalence.

Remarque : la FDA ne considère pas qu'il est très GMP de trouver, lors d'une inspection, des calculs notés sur les calendriers de bureaux ;

* tous les résultats et normes auxquelles ils doivent être comparés ;

* la date du test, les initiales ou la signature de la personne l'ayant réalisé et de celle ayant contrôlé les documents.

Parmi les documents relatifs au contrôle se trouvent :

* toutes les méthodes de contrôle. Ces méthodes doivent être continuellement à jour : chaque modification doit être justifiée et on doit prouver que les résultats obtenus avec la nouvelle méthode sont au moins aussi exactes que ceux obtenus avec la précédente ;

* les enregistrements des étalonnages des réactifs et des solutions étalons ;

* les enregistrements de tous les tests de stabilité.

3 - 2 - 6 - 6 - Documents relatifs aux réclamations (§ 211-198).

Des procédures écrites, décrivant le traitement des réclamations orales ou écrites concernant un produit pharmaceutique, doivent être établies et suivies.

Le traitement consiste dans un premier temps en la revue de la réclamation par le service Contrôle de la Qualité pour déterminer :

* la nécessité d'une investigation conformément au paragraphe 211-192 ;

* et le besoin de rapporter la réclamation à la FDA si le sujet est assez sérieux, conformément au paragraphe 310-305.

Un enregistrement de toutes les réclamations est conservé dans le bâtiment concerné soit durant l'année qui suit la date de péremption du produit pharmaceutique concerné ou la date de réception de la réclamation, soit durant les trois années qui suivent la distribution du produit pour les produits pharmaceutiques OTC ne portant pas de date de péremption car ils répondent aux critères d'exception du paragraphe 211-137.

Les inspecteurs pourront avoir accès à ces documents.

Sur l'enregistrement doivent figurer les informations suivantes (si elles sont connues) :

- le nom et le dosage du produit ;
- le numéro de lot ;
- le nom du plaignant ;
- la nature de la réclamation ;
- la réponse envoyée au plaignant.

L'enregistrement doit inclure le rapport d'investigation s'il en a été mené une et, dans le cas contraire, la raison pour laquelle une investigation s'est révélée inutile, avec le nom de la personne ayant pris la décision.



3 - 2 - 7 - Produits pharmaceutiques retournés et retraités.

3 - 2 - 7 - 1 - Produits pharmaceutiques retournés (§ 211-204).

Des procédures écrites concernant le traitement des produits pharmaceutiques retournés doivent être établies et suivies.

Ces produits doivent être identifiés et stockés comme tels.

Le produit retourné est détruit s'il a été déterminé que les conditions de conservation, de stockage, de transport auxquelles il a été exposé, avant et pendant le retour, ont pu affecter sa sécurité, son identité, sa concentration, son activité, sa qualité ou sa pureté ; à moins qu'un examen, contrôle ou toute autre investigation ne prouve que le produit pharmaceutique est conforme aux spécifications.

Le produit retourné peut être retraité en vue de répondre aux spécifications.

Un enregistrement de tout produit retourné doit être conservé. Il renseignera sur :

- le nom et l'activité du produit ;
- le numéro de lot (ou numéro de contrôle) ;
- la quantité retournée ;
- la date de la dernière disposition prise et son contenu.

Si la raison du retour implique des lots associés, une investigation appropriée de ces lots sera menée conformément au paragraphe 211-192.

3 - 2 - 7 - 2 - Produits pharmaceutiques retraités afin d'être remis sur le marché (§ 211-208).

Le retraitement ne s'applique pas aux produits pharmaceutiques ayant été exposés à des conditions inadéquates de conservation (condition extrême de température, d'humidité, de fumée, de vapeur, de pression, de temps ou de radiations) suite à un désastre naturel comme un incendie ou à une défaillance des équipements.

Le retraitement peut se faire :

* si des contrôles prouvent que le produit pharmaceutique concerné satisfait à toutes les normes d'identité, de concentration, d'activité, de qualité et de pureté ;

* si l'on prouve que le produit pharmaceutique en question n'a pas subi de conditions de conservations inadéquates.

On peut procéder à des examens organoleptiques mais seulement dans le but de confirmer les autres tests mettant en évidence la conformité du produit pharmaceutique.

Un enregistrement des produits concernés par ce paragraphe doit être conservé et doit renseigner sur :

- le nom du médicament ;
- le numéro de lot ;
- les dispositions prises.

3 - 3 - Analyse personnelle.

3 - 1 - 1 - Les procédures :

L'exigence principale des cGMPs peut se résumer à : “écrire tout ce que l'on fait, faire tout ce que l'on a écrit”.

Bien entendu, pour que les procédures soient valables, il faut les avoir validées et démontré que le résultat obtenu répond aux spécifications prédéterminées.

De plus, pour que ce système soit efficace, il en faut une gestion impeccable afin d'assurer que leur contenu est toujours d'actualité et que l'on peut en disposer en temps et lieu voulus.

Remarque : Lorsqu'un inspecteur demande un document, celui-ci doit lui être apporté en moins de dix minutes !

3 - 3 - 2 - Le personnel :

La deuxième exigence concerne le personnel.

L'effectif doit être suffisant et la compétence de chacun doit dépendre de la fonction qu'il occupe. Des fiches d'attribution de fonctions en seront la trace.

Les cGMPs insistent surtout sur la formation de ce personnel qui doit être continue et porter à la fois sur les opérations faites en routine et sur les exigences plus générales demandées par la FDA. Cette formation est assez lourde du fait de l'évolution perpétuelle des exigences FDA et les techniques. Cependant, ce point ne doit pas être négligé car il est à la base de toute amélioration de la qualité.

3 - 3 - 3 - Les locaux et équipements :

Les locaux et équipements font eux aussi l'objet d'un long paragraphe. Ils doivent être conçus, agencés, maintenus et entretenus de façon à prévenir toute contamination.

L'entretien et la maintenance sont une des préoccupations actuelles connues de la FDA.

"Il vaut mieux prévenir que guérir", telle semble être sa devise. Si, dès le départ, toutes les précautions sont prises pour éviter la contamination, on a de grandes chances d'obtenir un produit final qui réponde aux critères de qualité.

Remarque : les ordinateurs, qui occupent une place de choix dans le travail de tous les jours, n'étaient, jusqu'à présent, soumis à aucune contrainte, ce qui doit nécessairement changer du fait de leur importance. Il faut dorénavant, valider tout programme informatique utilisé au laboratoire de contrôle.

3 - 3 - 4 - Les matériaux :

Les matériaux utilisés dans la fabrication du produit fini sont à leur tour abordés. Des mesures doivent être prises pour que l'on puisse suivre n'importe quel matériau depuis sa réception, jusqu'à l'acceptation ou le refus du produit fini.

Une attention toute particulière est portée sur l'échantillonnage. Selon les cGMPs il doit être représentatif afin d'éviter les investigations et tests supplémentaires que pourrrait engendrer le contrôle d'un échantillon non représentatif.

Cette exigence me paraît d'autant plus nécessaire que l'on ne peut procéder à un rééchantillonnage qu'à condition d'avoir prouvé que le premier n'était pas représentatif, ce qui semble difficile.

3 - 3 - 5 - Les investigations en cas de résultat hors normes:

En ce qui concerne le contrôle proprement dit, les cGMPs précisent que les résultats hors normes ne doivent pas être négligés, mais qu'au contraire, il faut essayer d'en trouver la cause afin d'apporter les corrections nécessaires et éviter ainsi leur récurrence.

3 - 3 - 6 - La revue annuelle :

Enfin, le dernier point, qui n'est certainement pas le moindre, est que la Qualité se construit jour après jour. Ceci explique le besoin d'évaluer au moins une fois par an le système existant pour y apporter éventuellement des améliorations.

L'évaluation comprendra entre autre, la revue des dossiers de lots, des réclamations, des retours et des investigations suite à un résultat hors normes.

Ces "regulations" peuvent paraître un peu imprécises. En effet, elle nous donnent le but à atteindre sans informer des moyens pour y parvenir. On pourrait même se demander si beaucoup d'industries obtiendraient l'agrément FDA si elles ne disposaient que de ces textes officiels pour s'organiser.

Nous avons vu que le caractère imprécis des textes avait pour objectif de laisser libre l'interprétation des lois.

Mais comment être sûr que l'interprétation qu'on en aura faite satisfera la FDA ?

Ne peut-on pas se servir de cet argument pour faire accepter un procédé inadéquate?

Ces questions feront l'objet de la deuxième partie de cette thèse.

**Deuxième partie :
Les textes officiels
sont-ils suffisants ?**

1 - Existe-t-il d'autres documents pour éclaircir les exigences de la FDA ?

On peut se demander, à la lecture de ces textes officiels si la FDA, en écrivant les "regulations", s'attendait à ce que tous les industriels raisonnent comme elle et mettent en place des méthodes de travail qui la satisferaient.

En effet, tout le monde a sa façon de penser et une phrase qui signifiera quelque chose pour l'un ne sera pas forcément interprétée de la même manière par un autre.

Il était donc logique de penser que la FDA serait obligée tôt ou tard d'apporter des précisions quant à sa conception des cGMPs, autant pour guider les industriels que pour appuyer les remarques faites par ses inspecteurs lors des inspections.

1 - 1 - Les autres documents de la FDA. (6)

1 - 1 - 1 - "Guidelines".

Ce sont, d'après la FDA, "*des sortes de recommandations ou d'informations qui peuvent être utiles aux personnes soumises à l'application des cGMPs. Ces recommandations ne sont pas des exigences légales*". (1)

Ils représentent la position de la FDA sur un sujet et, bien que ce support écrit soit moins légal que les "regulations", un industriel peut s'y référer tout en ayant la certitude que ce sera approuvé par la FDA.

Il est même conseillé aux industriels d'appliquer les procédures et normes contenues dans les "guidelines" car, si une méthode interne à l'entreprise dévie de ces textes, il faut être capable de démontrer à la FDA le bien-fondé de cette déviation pour recueillir l'approbation de l'organisme.

Dans le cas où un industriel souhaite apporter une modification aux recommandations, il lui est possible d'en discuter avec la FDA ce qui, en cas de refus de la part de l'organisme, peut lui éviter de gaspiller inutilement beaucoup d'efforts, de temps et d'argent.

Il existe une liste des "guidelines" : "Guidelines that are applicable to the Center of Drug Evaluation and Research Regulations" que l'on peut se procurer auprès de :

Office of Legislative, Professional and Consumer Affairs (HDF-365)

Division of Regulatory Affairs, Office of Compliance, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration

5600 Fishers Lane,

Rockville, MD 20857

tél. 301-295-8012.

1 - 1 - 2 - Les avis à titre consultatif.

Les "regulations" prévoient que les parties intéressées puissent demander un avis à titre consultatif auprès de la FDA.

Pour cela il faut suivre les formalités exposées dans les "regulations".

D'autre part, la FDA est soumise elle aussi à des exigences pour publier son avis.

Par exemple, si la question posée à l'organisme est d'intérêt général, celui-ci, au lieu de donner une réponse individuelle, doit publier son avis dans le "Compliance Policy Guide".

Comme son nom l'indique, ce guide reprend la politique de la FDA en vue de s'assurer que les industriels appliquent les lois et les "regulations".

Il est à noter que la FDA doit se conformer aux publications qu'elle fait à moins que celles-ci n'aient été publiquement révisées ou rétractées.

Le "Compliance Policy Guide" est disponible auprès de :

National Technical Information Service

5285 Port Royal Road

Springfield, V.A. 22161

tél. 703-487-4650.

1 - 1 - 3 - "Points to Consider".

Ce sont des documents moins officiels que les "guidelines" qui renseignent sur les idées initiales de la FDA à propos des normes réglementaires sur les produits.

Ils ont vu leur apparition après l'explosion des nouvelles technologies et connaissances dans tous les domaines scientifiques ce qui posait un problème d'adaptation, à la FDA comme à l'industrie pharmaceutique.

Le travail de la FDA n'a pas été des moindres à ce sujet :

* il lui a fallu acquérir suffisamment de connaissances auprès des scientifiques universitaires, des industriels ou de toute autre institution et développer sa propre expérience pour réglementer les produits issus des nouvelles technologies ;

* ensuite, l'agence a dû développer une politique de réglementation qui, tout en gardant son objectif principal qui est la Santé Publique, n'empêche pas les innovations et le développement de produits issus des technologies nouvelles ;

* enfin, il a fallu que la FDA développe un système de communication suffisamment efficace pour transmettre les informations entre la FDA et les entreprises réglementées.

Ainsi peut-on se demander pourquoi la FDA n'a pas simplement modifié ses "regulations" ou ses "guidelines" pour y incorporer la réglementation de ces nouveaux produits.

On peut trouver trois raisons à cela :

- * d'abord les technologies évoluent tellement vite par rapport à la mise en place d'une "regulation" ou d'un "guideline" depuis sa conception jusqu'à sa mise en application, que les textes seraient obsolètes avant même d'être publiés ;

- * ensuite, la FDA reconnaît honnêtement ne pas être suffisamment sûre des informations relatives aux nouvelles technologies pour régler le produit qui en est issu ;

- * enfin, l'agence estime que ces produits particuliers ont besoin de flexibilité pour ne pas en décourager le développement.

En fait, les "Points to Consider" ne sont pas des réglementations mais plutôt des points de départ pour permettre aux industriels de discuter avec les scientifiques de la FDA des tests et données nécessaires pour assurer la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux produits. De plus, les "Points to Consider" doivent avoir reçu l'accord mutuel de la FDA et de l'Industrie.

En résumé,

- pour la FDA :

* ils représentent un moyen rapide de disséminer l'information concernant un domaine. La FDA n'a pas besoin de les publier dans le Federal Register et aucune procédure administrative n'est exigée ni pour les rédiger, ni pour les distribuer ;

* ils fournissent le moyen de recevoir des commentaires, des idées et des recommandations d'experts dans un domaine particulier.

Ces commentaires pourront même servir à développer un "guideline" ou une "regulation" ;

- pour l'Industrie :

* ils renseignent sur ce que pense la FDA à propos du sujet, ce qui permet d'orienter ses projets ;

* ils fournissent à l'Industrie l'opportunité de communiquer efficacement, à la FDA, ses expériences pratiques relatives au nouveau produit ;

* ils offrent l'opportunité de participer au développement de critères réglementaires.

C'est pour ces différentes raisons que les "Points to Consider" ont été acceptés avec enthousiasme par les deux parties.

1 - 1 - 4 - "Guides to Inspection".

Ce sont des documents préparés par la FDA pour aider ses inspecteurs dans leur fonction.

Ils décrivent de manière très développée le déroulement d'une inspection dans un service particulier.

Ils renseignent sur toutes les questions que les inspecteurs de la FDA peuvent et/ou doivent poser lorsqu'ils sont sur les lieux de l'inspection de façon à évaluer correctement le service audité.

En suivant ce déroulement point par point, on peut en déduire ce que les inspecteurs aimeraient trouver dans le service concerné.

Ils indiquent les détails que les inspecteurs ne manqueront pas de noter au cours de la visite : par exemple, les inspecteurs s'attendent à trouver un récapitulatif des résultats hors normes, une liste regroupant tous les produits retournés, une liste des réclamations...

Tous ces points ne sont pas des exigences de la FDA mais il ne faut pas perdre de vue que l'intermédiaire entre la FDA et l'industriel c'est l'inspecteur.

Aussi, tout ce qui pourra faciliter son travail sera certainement apprécié et ne pourra qu'influencer son jugement, à propos des méthodes de travail et de l'organisation, en faveur de l'industriel.

En effet, au cours de l'inspection, il remplit un document, le FD-483, où sont notées toutes ses remarques concernant les pratiques de fabrication puis il remet ce rapport à la FDA. Et c'est à partir de ce seul document que l'agence prend la décision d'accréditation.

1 - 1 - 5 - Les lettres et appels téléphoniques.

C'est la méthode la plus facile et la plus rapide dont dispose tout industriel pour poser une question à la FDA sur un point particulier.

En effet, même si la réponse n'est pas immédiate, la personne interrogée s'efforce de répondre dans les plus brefs délais.

Cependant, cette méthode présente un gros désavantage : la réponse donnée reflète l'opinion d'une personne en particulier et non pas de l'agence toute entière.

Pour compléter ses connaissances sur des sujets bien précis, on peut aussi se référer à des articles de journaux spécialisés.

1 - 2 - Les revues spécialisées.

Les articles se rapportant à ce thème sont le plus souvent rédigés par des personnes travaillant ou ayant travaillé pour la FDA ou par des professionnels de l'Industrie, suite à un Congrès ou à une réflexion personnelle.

Presque tous les sujets portant à discussion sont abordés parfois de façon succincte mais en général, le contenu est toujours instructif et parlant car il se réfère le plus souvent à des expériences vécues.

Parmi les revues concernées, citons :

- "Pharmaceutical Technology International" ;
- "Journal of Parenteral Science & Technology" ;
- "S.T.P. Pharma Pratiques" ;
- "Drug information journal" ;
- "Regulatory affairs" ;
- "Pharmaceutical engineering".

De même, on peut s'abonner à des revues américaines comme "The Gold Sheet".

1 - 3 - Les formulaires FD-483, Warning letters, EIR...

Une autre source d'information très enrichissante est la lecture des formulaires FD-483, des "Warning letters" et des "EIR" (Establishment Inspectional Report). Ce sont les différents rapports que les inspecteurs remettent à la FDA, dans lesquels ils font part de leur opinion plus ou moins favorable sur les pratiques du laboratoire inspecté.

Quelle meilleure façon de connaître les exigences de la FDA que de relever les fautes qui ont été commises par les confrères ?

Ce système est applicable aux Etats-Unis du fait du souci de transparence qu'ont les américains.

En effet, tout citoyen peut, s'il en fait la demande aux autorités compétentes, obtenir les comptes rendus d'inspection des autres industries, ce qui est beaucoup plus parlant que n'importe quel texte officiel.

Les formulaires FD-483 portent sur des points très précis ce qui ne nécessite pas d'interprétation.

Si une entreprise emploie une méthode qui n'a pas été approuvée par la FDA dans une autre entreprise, celle-ci s'attachera à la modifier avant de demander une inspection en vue d'un agrément FDA.

Ce moyen est particulièrement instructif et il est dommage que l'on n'ait pas de telles possibilités en France. En effet, les documents concernant les entreprises sont considérés comme confidentiels par notre législation. Mais de toute façon, la peur de la concurrence ne rendrait-elle pas cette information impossible ?

Voici les principales sources de documentation disponibles qui peuvent servir à situer les exigences de la FDA.

Il existe d'autre part des réunions d'information organisées par des organismes tels que l'AFNOR, l'ACQME...et auxquelles participent des spécialistes de tous les domaines.

Une question vient alors : si l'on dispose de tous ces documents qui dans leur totalité sont très explicites, comment se fait-il que l'inspection soit tant redoutée ?

N'y a-t-il pas en fait des déviations dans l'interprétation des lois que ce soit du côté FDA ou du côté industriel ?

Pour répondre à cette question, prenons l'exemple d'un litige qui opposa, durant plusieurs années, l'organisme fédéral à une entreprise pharmaceutique américaine.

2 - Problème de l'interprétation des textes : Le procès Barr (8), (9), (10).

Le caractère imprécis des textes officiels a entraîné plusieurs conflits opposant la FDA à des entreprises pharmaceutiques.

Nous prendrons l'exemple du "Cas Barr" qui illustre les abus que peuvent commettre les industriels comme la FDA. En effet, dans ce litige, source d'un long procès, les deux parties en présence sont fautives, du moins sur certains points.

2 - 1 - Récapitulatif du procès.

En Septembre 1991, la FDA intente un procès au Laboratoire Barr pour violation des cGMPs.

Suite à une inspection datant de Septembre 1989, l'inspecteur de la FDA remet à l'organisme fédéral un formulaire FD-483 qui contient six allégations parmi lesquelles :

- un manque d'investigation ;
- des procédures de fabrication et de nettoyage non validées ;
- des revues annuelles incomplètes ;
- une méthode de retest inadéquate.

En réponse à ce formulaire, les Laboratoires Barr apportent quelques modifications pour améliorer leurs systèmes d'investigation et de validation.

La FDA fait une deuxième inspection de la firme en Septembre 1991.

Non satisfaite des résultats, la décision de la FDA est alors beaucoup plus sévère : elle exige le rappel de nombreux lots ainsi que la suspension de la fabrication de ces produits.

Les Laboratoires Barr refusent de se plier à cette demande qu'ils considèrent anormale.

Il s'ensuit une troisième inspection des deux usines des Laboratoires Barr (à Northvale, New Jersey et Pomona, New York) de Février à Mars 1992. Celle-ci aboutit à deux formulaires FD-483 qui comptent respectivement soixante quinze et quarante sept critiques.

Les points reprochés concernent entre autres :

- les validations de procédés ;
- les investigations en cas de résultats O.O.S.(Out Of Specification) ;
- les analyses de laboratoire.

Les Laboratoires Barr prennent alors la décision de suspendre la production et l'expédition de cent quinze des cent soixante quinze produits qu'ils fabriquent. Mais ils contestent toujours le verdict de la FDA et soutiennent que les faits reprochés ne sont pas une violation des cGMPs, sont non fondés et ne reflètent que l'opinion des investigateurs et non pas celle de l'Agence toute entière.

Chaque partie reproche quelque chose à l'autre et il faudra attendre le verdict d'une personne extérieure pour les départager.

Le véritable procès commence alors !

Les deux parties en présence sont :

* **le plaignant** : les U.S.A. entreprennent cette action au nom de la Food & Drug Administration, une agence appartenant au département américain de la santé et des services humains ;

* **la défense** : les Laboratoires Barr, Inc., fabricants et distributeurs de produits pharmaceutiques aux Etats-Unis et à l'étranger. Les Laboratoires Barr sont soumis aux lois de l'état de New-York et possèdent des usines à Northvale, New Jersey & Pomona, New-York ;

* **le juge** : Alfred Wolin de la Newark District Federal Court.

2 - 2 - Ce que reproche la FDA aux Laboratoires Barr.

2 - 2 - 1 - les "failures".

Le premier point reproché vient d'une mauvaise définition de la part de la FDA.

Au début du procès, la FDA ne distinguait pas les "failures" ou défauts, des résultats "O.O.S." ou hors normes qui sont dûs à une "erreur de laboratoire" comme une erreur de calcul, un mauvais fonctionnement d'appareil de mesure, l'utilisation d'un mauvais réactif ou encore le non suivi d'une procédure de contrôle.

Aussi, reprochait-elle aux Laboratoires Barr de mettre sur le marché des produits pour lesquels des résultats "O.O.S." étaient apparus.

De leur côté, les Laboratoires Barr affirmaient que les résultats hors normes ne constituaient pas de réels défauts et ne mettaient pas en cause la qualité d'un produit.

La Cour a donc posé la définition du résultat "O.O.S." comme étant "la valeur d'un test qui ne rencontre pas les spécifications prédéterminées", forçant ainsi la FDA à reconsidérer son point de vue.

2 - 2 - 2 - Un nombre anormal de retests.

La FDA trouvait que les Laboratoires Barr conduisaient un nombre anormalement élevé de retests en cas de résultats hors normes.

Historiquement, la procédure de retest des Laboratoires Barr est la suivante : si un analyste obtient un résultat hors normes, le même échantillon doit être retesté par deux techniciens différents et, jusqu'en 1992, le résultat de l'analyse correspondait en fait à la moyenne des résultats obtenus lors des retests.

Tenant compte des remarques de la FDA, à partir de 1992, les Laboratoires Barr prennent en compte dans le résultat final le résultat initial hors normes.

La FDA n'est toujours pas satisfaite et déclare que cette méthode n'est ni scientifique ni appropriée.

En fait, la FDA critique cette méthode pour deux raisons :

- * elle soutient que les Laboratoires Barr conduisent la plupart de leurs retests sur des échantillons différents, ce qui cache la variabilité d'un lot ;
- * elle trouve inapproprié que les Laboratoires Barr substituent un retest à une véritable investigation.

La première critique vient encore d'une mauvaise définition : celle du mot échantillon.

Prenons l'exemple de comprimés conditionnés en flacon. Dans l'esprit des Laboratoires Barr, l'échantillon correspond à l'ensemble des flacons de comprimés d'un même lot prélevés par le service Assurance de la Qualité en vue d'effectuer tous les contrôles.

Pour la FDA, si un test doit se faire sur vingt comprimés d'un flacon, l'échantillon correspondra à ces vingt comprimés, et donc, lors d'un retest, si l'on prélève vingt autres comprimés de ce même flacon cela constitue un échantillon différent.

La Cour adopte à nouveau le point de vue des Laboratoires Barr quant à leur définition du mot échantillon et suggère celle du mot retest :

"c'est un test supplémentaire fait par un deuxième opérateur sur le même échantillon".

Remarque : l'échantillon étant constitué de plusieurs unités (flacons, poches...), le retest pourra se faire :

** soit sur l'unité qui avait servi au premier test et donné le résultat hors normes ;*

** soit sur une autre unité mais toujours du même échantillon.*

La deuxième critique porte sur le manque d'investigation.

Pour la FDA la plupart des résultats hors normes vient d'un problème lié au procédé de fabrication et le retest n'est là que pour masquer ce problème. Elle ne conçoit le retest que lorsqu'une investigation préliminaire a établi que le résultat vient d'une "erreur de laboratoire".

Les Laboratoires Barr répliquent que le retest est un moyen important dans l'investigation des résultats hors normes.

Sur cette question, le juge donne raison aux deux parties et trouve nécessaire :

* de faire un retest quand l'investigation préliminaire a mis en évidence une "erreur de laboratoire" ;

* d'en faire un quand l'investigation n'a abouti à aucune conclusion.

Au sujet du nombre de retest à effectuer, il reste assez vague et déclare que le nombre est affaire de jugement scientifique. En tout cas, ce nombre devra être indiqué sur la procédure de retest.

Quant au résultat final, la Cour rejette le point de vue des Laboratoires Barr. Elle pense que faire la moyenne de tous les résultats (tests et retests), surtout quand il s'agit d'analyses chimiques, peut cacher la variabilité des données. En effet, une moyenne peut se trouver dans les limites alors que plusieurs valeurs individuelles sont hors limites.

Le juge décide que lorsque l'investigation initiale a prouvé qu'il s'agissait d'une "erreur de laboratoire", le résultat hors normes s'annule et il est remplacé par la moyenne des résultats des retests.

Dans le cas où l'investigation préliminaire n'a pas abouti, le résultat final doit prendre en compte le résultat hors normes.

2 - 2 - 3 - Les résultats "O.O.S."

La FDA ne reproche pas le fait que les entreprises génèrent des résultats "O.O.S." car elle est réaliste et elle sait que la perfection n'existe pas. Au contraire, elle sera plus intriguée si tous les résultats sont dans les limites !

Elle reproche simplement que l'investigation ne soit pas toujours faite quand un tel résultat est obtenu.

Cette investigation et les actions correctives qui en découlent doivent servir à minimiser la fréquence des résultats hors normes.

Ainsi, la FDA exigeait qu'une investigation à grande échelle soit menée chaque fois qu'un résultat "O.O.S." était obtenu.

Les Laboratoires Barr déclarent que le champ de l'investigation doit dépendre du type de problème d'où est issu le résultat "O.O.S.". Et il explique comment cela se passe dans l'entreprise.

Quand un analyste obtient un résultat hors normes, il prévient son responsable de service. Ensemble, ils revoient la méthode, les calculs et les instruments : ceci constitue le premier niveau d'investigation.

Si la cause du problème est identifiée dès ce niveau, on invalide le résultat initial.

En cas contraire, deux techniciens différents retestent le produit en parallèle avec un test témoin approprié et le résultat final correspond à la moyenne de tous les résultats significatifs. Si cette moyenne se trouve à l'intérieur des limites, l'investigation est terminée et le lot libéré ; sinon, le service Assurance de la Qualité ouvre une investigation plus poussée.

Le juge soutient le fait que le domaine de l'investigation doit dépendre du problème posé mais, il insiste aussi sur la tendance qu'ont les industries à discréditer un résultat hors normes.

2 - 2 - 4 - La validation des procédures.

Les "guides" FDA spécifient que le but de la validation de procédé est d'établir "l'évidence documentée qui fournit, à un haut degré, l'assurance qu'un procédé spécifique conduit à un produit rencontrant toutes les spécifications préétablies et les attributs de qualité".

Lors du procès, la FDA a déclaré qu'il ne fallait pas se limiter à cette validation mais qu'il fallait en plus réaliser une validation rétrospective pour les produits déjà distribués. Cette deuxième validation se base sur l'accumulation de données de fabrication, de test et de contrôle. Elle doit permettre d'évaluer la probabilité qu'a un procédé de continuer à produire des lots répondant aux spécifications.

La FDA reprochait aux Laboratoires Barr le fait que les validations rétrospectives qui avaient été menées excluaient certains lots et résultats et ne reprenaient que peu de lots.

Les Laboratoires Barr expliquent qu'il ont exclu les lots dont les défauts trouvés n'étaient pas dûs à une erreur de fabrication.

Premièrement, la Cour a admis que les résultats hors normes dûs à une "erreur de laboratoire" pouvaient être exclus de l'étude. Deuxièmement, pouvaient être exclus les lots ayant été fabriqués selon un procédé différent, à condition d'en expliquer la raison.

Quant au nombre de lots nécessaire à l'étude, le juge a déclaré que ni les cGMPs, ni les "guides" n'étaient explicites à ce sujet. Aussi fixe-t-il un chiffre arbitraire de vingt à trente lots pour une étude rétrospective.

2 - 3 - Les reproches des Laboratoires Barr à l'encontre de la FDA.

2 - 3 - 1 - Des textes officiels trop imprécis.

Au début du procès, les Laboratoires Barr affirment que le désaccord qui les oppose à la FDA vient du fait que les textes sont trop imprécis pour être à coup sûr interprétés comme le souhaite la FDA.

C'est pourquoi, dans un premier temps, les Laboratoires Barr demandent à l'agence de clarifier ses exigences.

La FDA refuse la requête, prétextant que cela constitue une violation du "Foods, Drugs & Cosmetic Act".

Par la suite, quand la FDA reproche aux Laboratoires Barr le manque de contrôle dans la production et la libération des produits, ceux-ci se défendent en disant que toutes les exigences que veut imposer la FDA ne sont ni écrites, ni suggérées dans le "Food, Drugs & Cosmetic Act" et que les méthodes qu'ils emploient sont conformes aux normes industrielles.

La FDA réplique en disant qu'il ne faut pas se limiter aux textes officiels mais qu'il faut s'aider des "FDA guidelines".

A ce propos, la Cour donne raison aux deux parties :

* aux Laboratoires Barr, en invoquant le fait que les cGMPs peuvent prêter à des interprétations conflictuelles mais plausibles ;

* à la FDA, quand elle affirme que les entreprises disposent d'autres documents pour s'aider.

2 - 3 - 2 - Le manque d'information.

La FDA change ses normes, en particulier celles qui concernent la validation des procédés, sans avertir les industries agréées.

Les Laboratoires Barr reprochent en fait le manque de communication qu'il y a entre la FDA et les entreprises qu'elle inspecte.

Il est demandé à la FDA, qu'à l'avenir, lorsqu'une nouvelle norme paraîtra, toutes les entreprises soient mises au courant. Et même, si la norme concerne la sécurité du produit, l'information devra s'étendre au monde entier.

2 - 3 - 3 - Le système de l'inspection.

Les Laboratoires Barr déclarent que *"les observations faites par la FDA sont basées sur une interprétation incorrecte des données présentées et sont tout simplement fausses"*.

En fait, les Laboratoires Barr reprochent tout le système de l'inspection. Les réponses données par l'industriel lors de l'inspection seront interprétées à deux reprises :

* dans un premier temps, par l'inspecteur qui transcrira son opinion dans un rapport ;

* puis par la FDA qui basera sa décision sur le document que lui aura remis l'inspecteur.

Sachant qu'une même chose peut être interprétée différemment selon plusieurs facteurs comme l'humeur du moment, la manière dont la chose a été présentée..., il est difficile d'accepter que l'agrément d'une entreprise soit basée sur ce principe !

Mais existe-t-il une autre solution ?

2 - 3 - 4 - Vous l'avez bien accepté dans la N.D.A. !

Afin de justifier certains de ses procédés, les Laboratoires Barr ont avancé comme argument qu'ils avaient reçu l'agrément de la FDA avec l'acceptation de la N.D.A.¹ .

La FDA n'a pas eu besoin de répondre à cela car le juge a tout de suite répliqué qu'en aucun cas une N.D.A. ne pouvait protéger un procédé qui générerait des défauts.

"Pour être conformes aux cGMPs, les industries doivent corriger tout procédé qui montre des inadéquations avec la pratique".

Il ajoute que "l'approbation d'une N.D.A. est obtenue sur la base d'un petit lot, et, qu'il n'est donc pas surprenant que les démarches pour une production entière révèlent des problèmes".

2 - 4 - La décision du juge.

Etant donné l'aspect trop imprécis des textes officiels, le juge a fondé sa décision sur l'évidence.

Certaines décisions ont fait office de lois applicables immédiatement à l'industrie car cela aurait demandé trop de temps s'il avait fallu suivre la vraie procédure d'établissement d'une loi.

¹La N.D.A. (New Drug Application), est l'équivalent américain de l'A.M.M. (Autorisation de mise sur le marché).

Le verdict du juge concernant les Laboratoires Barr se "résume" à un rapport de quatre vingts pages. Il reprend, entre autres, les points suivants :

- * les études de validations n'étant pas conformes aux nouvelles normes posées par la Cour, le juge a demandé la revalidation des procédés concernant trente neuf produits fabriqués par l'entreprise ;

- * le juge a demandé la suspension de la fabrication et de l'expédition de vingt quatre de ces produits ;

- * il a exigé aussi le rappel de douze lots concernant huit produits à propos desquels la FDA avait déclaré que les Laboratoires Barr avait volontairement ignoré et invalidé les résultats hors normes pour libérer les lots.

On découvre par ce litige que les abus ne profitent jamais :

- * les Laboratoires Barr critiquaient l'aspect vague des textes et répondaient aux critiques de la FDA par le fait que cela n'était pas spécifié dans les textes officiels. Ceci n'a certainement pas fait croître leur bénéfice ;

- * de son côté, la FDA abusait des textes officiels en donnant une interprétation personnelle mais pas toujours juste de ce qu'ils contenaient et ce procès n'a pas été une bonne publicité pour elle !

En conclusion de ce procès, il apparaît que le problème de l'interprétation des textes peut coûter très cher aux entreprises et au public par la même occasion. En effet, si la FDA continue à traduire en justice les entreprises pour des litiges de cette sorte, on risque de voir le prix des médicaments augmenter dramatiquement ! De plus, tous les capitaux que les entreprises mettront dans le procès auraient pu être investis dans la recherche de nouveaux produits ou de nouvelles techniques !

**Troisième partie :
Exemple de
démarche vers
l'agrément FDA .**

1 - Généralités. (10)

"Ecrire tout ce que l'on fait, faire tout ce que l'on a écrit", l'agrément FDA est une démarche très simple intellectuellement mais terriblement exigeante dans le quotidien.

Pour que l'agrément FDA soit le plus profitable possible, il ne faut pas le considérer comme l'objectif principal à atteindre, car alors, la démarche vers l'agrément serait de faire ce qui est exigé et uniquement cela.

Il faut voir l'agrément FDA comme une récompense à la mise en place d'un système qualité efficace.

2 - Pourquoi engager une démarche qualité ?

La plupart des industriels répondront à cette question de la même manière.

La première motivation dans la démarche qualité est une motivation économique.

En effet, dans ce monde aussi concurrentiel qu'est l'Industrie, l'objectif de toute entreprise est de se démarquer de ses concurrents pour augmenter ses parts de marché. Et quel meilleur moyen d'y arriver que de satisfaire aux exigences des clients.

Pour ce faire, il est clair qu'il faut améliorer son professionnalisme et être plus rigoureux.

Et pour que ce projet aboutisse, le souci d'améliorer la qualité ne doit pas être seulement l'objectif d'un petit groupe mais tous les employés doivent se sentir concernés et participer sans cesse à sa réalisation.

C'est la raison pour laquelle le projet qualité doit être un projet d'entreprise.

Une fois que tout le monde a accepté cet engagement, la démarche vers l'agrément FDA peut être envisagée. Cette approche peut être représentée par le schéma, figure 1.

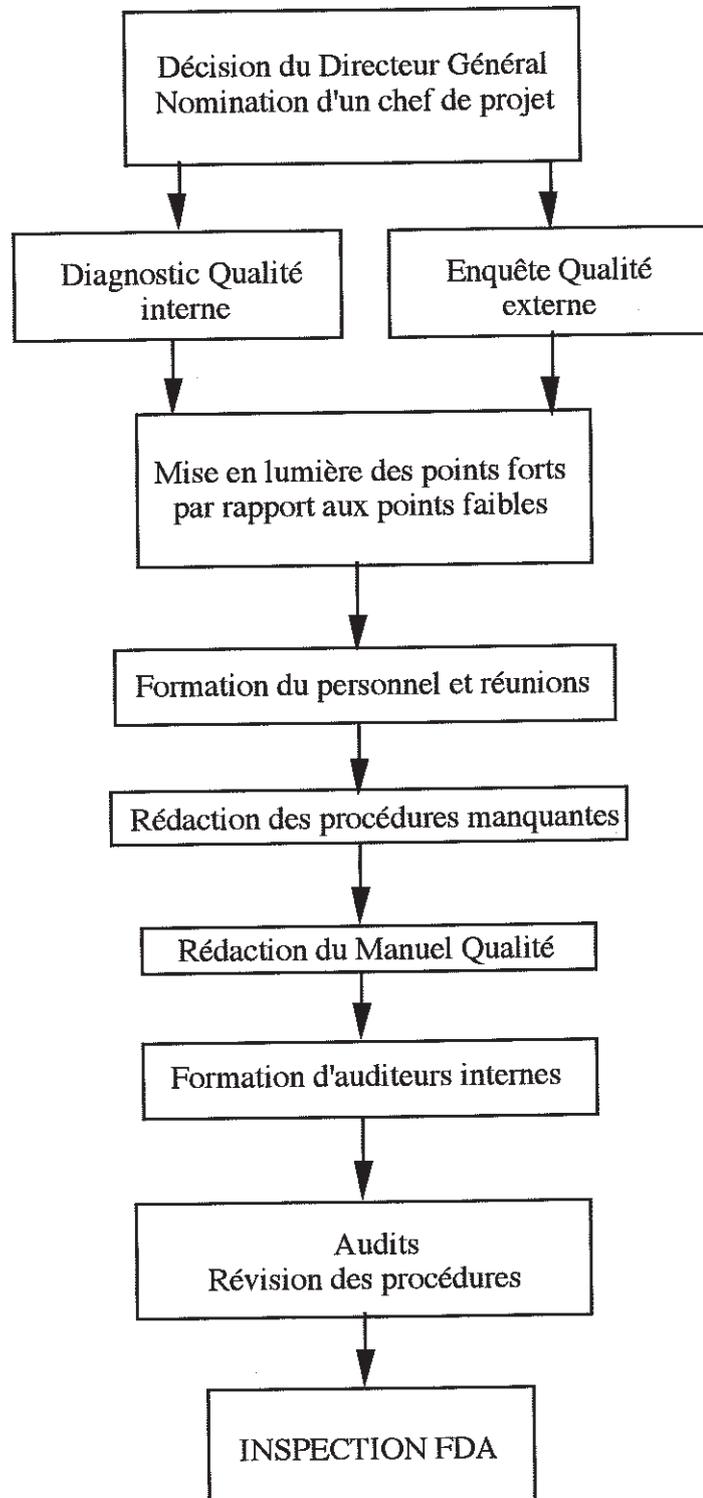


Figure 1 : La démarche Qualité

3 - Démarche vers l'agrément FDA.

L'obtention de l'agrément nécessite :

- l'engagement du chef d'entreprise :

- * il doit être persuadé qu'un système qualité sera bénéfique à l'entreprise ;
- * il doit être activement impliqué dans l'exécution des procédures.

- la formation d'une équipe de direction :

Il est important de nommer des responsables qui suivront jour après jour l'évolution de la démarche qualité.

Ils se réuniront régulièrement pour discuter des progrès réalisés (baisse du nombre de réclamations...) et émettre de nouvelles propositions.

Pour en informer toute l'entreprise, ils pourront faire le compte-rendu de ces réunions dans un document auquel tout le monde aura accès : la lettre qualité.

Ce compte-rendu correspondra en fait au "baromètre qualité".

Il est indispensable d'informer le personnel de la progression de la démarche afin qu'ils voient leurs efforts récompensés pour les inciter à poursuivre dans cette même voie, car la qualité n'est pas quelque chose de figé mais elle évolue sans arrêt.

Ainsi peut-on définir l'engagement qualité :

"L'engagement qualité n'est pas une fin en soi mais un moyen d'écouter toujours mieux ses clients et ses employés. C'est parce que leurs exigences évoluent tous les jours que cet engagement est celui d'une remise en cause quotidienne.

*La qualité ne se décrète pas,
elle se construit jour après jour."*

- Evaluation du système qualité en place :

Le premier objet de la démarche qualité sera de faire l'inventaire de ce qui existe déjà dans l'entreprise tout en le comparant avec les exigences de la FDA.

Pour s'aider à faire le point, il est utile d'avoir des contacts avec d'autres entreprises déjà agréées ou en voie de l'être, car l'expérience qu'elles auront des exigences FDA sera des plus instructives.

Cette phase est sans doute la plus décourageante car elle met en évidence le retard que l'on peut avoir et, le travail qui reste à faire paraît considérable.

Puis commence la longue période d'amélioration.

Remarque : Il faut savoir qu'en moyenne, une démarche qualité prend deux ans.

- Formation du personnel :

Le point clef de toute amélioration est la FORMATION.

Bien souvent, ce point est laissé de côté car il prend beaucoup de temps.

Cependant si l'on analyse le problème, on remarquera que les erreurs commises lors de la fabrication d'un produit ne sont pas volontaires mais, bien souvent, dues à un manque de formation.

Par exemple, il sera plus judicieux d'expliquer à quelqu'un l'utilité du port de la charlotte plutôt que d'avoir à refuser un lot parce que l'opérateur aura vu cette exigence comme une contrainte supplémentaire inutile.

La formation devra porter à la fois sur les exigences générales de la FDA et sur les Bonnes Pratiques de Fabrication, de Laboratoire qui sont appliquées en routine... car celles-ci sont sans cesse en train d'évoluer.

Pour être efficaces, les réunions de formation ne devront pas avoir l'air d'un cours où le professeur parle et les élèves écoutent et/ou prennent des notes, mais, elles devront se présenter comme un échange d'idées entre les personnes du management et les techniciens : il faut prendre l'avis des deux parties pour en retirer le meilleur pour tous.

- Rédaction des procédures :

Ensuite, il s'agira d'un travail rédactionnel. L'exigence principale des cGMPs consiste à écrire tout ce que l'on fait et faire tout ce que l'on a écrit.

Ainsi, toutes les opérations faites en routine doivent être décrites dans des procédures. Celles-ci devront exactement refléter le travail qui est effectué dans l'entreprise de manière à ce que toute personne nouvelle ou extérieure à l'entreprise sache ce qui est réellement fait à la simple lecture des documents.

Ce travail doit impliquer tout le personnel pour qu'il soit le plus actif possible.

- Mise en forme d'un Manuel Qualité :

A ce stade, on peut entreprendre la rédaction du Manuel Qualité. Il s'agit du recueil de toute l'organisation du système qualité mis en place.

Ce document énonce la politique qualité, le système qualité et les pratiques qualité de l'organisme.

C'est ce document qui sera présenté à l'inspecteur FDA afin qu'il ait un aperçu de l'organisation de l'entreprise .

- Mise en route des audits internes :

Comme nous l'avons vu auparavant, la qualité est un effort de tous les jours.

Pour déterminer l'efficacité du système, il faut se donner les moyens de mettre en évidence les déviations qui ont pu se produire et développer des actions correctives capables d'identifier et d'éliminer les causes des problèmes.

C'est ainsi que se définit le principe de l'audit interne.

Cependant, on ne s'improvise pas auditeur comme cela, il faut avoir reçu une formation sur le sujet afin d'utiliser au mieux ce moyen .

- Amélioration du système :

L'audit interne devra concerner tout le personnel et/ou toutes les activités de l'entreprise. Ce sera souvent suite à ces auto-inspections que l'on sentira le besoin de réviser les procédures existantes.

Ainsi, par ce système, la qualité de l'entreprise sera sans cesse remise en cause et par la suite, améliorée.

Acceptation :

Une fois le système qualité au point, on pourra demander un agrément FDA auprès de l'agence qui enverra un inspecteur.

Cette étape ne sera pas développée car elle fera l'objet de la dernière partie de cette thèse.

- Surveillance :

Suite à votre agrément, il faudra que soient menées régulièrement des inspections, soit en interne, soit par un inspecteur FDA, afin de maintenir jour après jour le niveau de qualité atteint.

Au cours de cette thèse, les principales exigences de la FDA concernant le laboratoire de contrôle ont été abordées tout en attirant notre attention sur les interprétations exagérées.

Nous terminerons en parlant de l'épreuve finale : l'INSPECTION.

**Quatrième partie :
Dernière étape vers
l'agrément FDA :
L'INSPECTION .**

1 - La pré-inspection.

L'inspection peut porter sur un ou plusieurs produits. Dans tous les cas, elle englobe tous les procédés s'y rapportant, depuis l'approvisionnement en matières premières jusqu'à la livraison du produit fini.

La première démarche d'une industrie pharmaceutique est la recherche bibliographique comprenant les documents précédemment cités mais aussi tous ceux qui se rapportent aux autres services de l'entreprise.

La deuxième étape consiste à mettre en oeuvre les méthodes prouvant que le fonctionnement de l'entreprise est conforme aux cGMPs.

Au cours de cette étape, il s'avère important de s'assurer que l'on est sur la bonne voie.

1 - 1 - Evaluation des méthodes de l'entreprise.

L'audit par un consultant extérieur permet d'évaluer le niveau de l'entreprise.

Souvent, les industriels sont réticents à l'idée de faire appel à un consultant car cette consultation représente des dépenses importantes qui peuvent paraître plus ou moins inutiles. Aussi, les chefs d'entreprise préfèrent-ils, en particulier dans les petites et moyennes entreprises, mener eux-mêmes l'audit ou déléguer ce pouvoir à un des chefs de service : c'est alors une auto-inspection.

Si l'auto-inspection reste un élément essentiel dans l'assurance de la qualité, il paraît indispensable de le compléter par un audit réalisé par un consultant extérieur.

D'une part, cette personne apporte un oeil extérieur. Il paraît logique qu'à force d'inspecter toujours la même chose, on finisse par passer à côté de défauts apparemment sans importance ; une personne extérieure y sera plus sensible. De plus, grâce à son expérience, elle peut comparer l'efficacité des systèmes qualité de chaque entreprise auditée et proposer ainsi des moyens pour améliorer le vôtre.

D'autre part, cette personne est plus apte à faire accepter des modifications qu'une personne interne à l'entreprise. Si le responsable du service, à la suite des exigences de la FDA, demande aux techniciens de changer leurs habitudes, les efforts faits dans ce sens seront vraisemblablement beaucoup moins "actifs" que si cette demande émane d'une personne extérieure spécialiste de la question.

Le travail de l'auditeur consiste non seulement à vérifier que l'on suit des procédures qui mènent au résultat voulu, mais aussi à apporter des solutions aux questions que l'on peut se poser.

Ainsi, un audit efficace doit-il être un outil de progrès, de réflexion et une occasion de se remettre en question. Les composantes d'un tel audit sont :

- * choisir un consultant reconnu par la profession et dont les vues ne divergent pas des vôtres. En effet, il est inutile de discuter avec quelqu'un qui ne pense pas comme vous car vous ne réussirez qu'à vous accrocher avec lui. Demandez donc aux entreprises déjà auditées !

- * préparer l'audit en sélectionnant les points faibles de l'entreprise pour pouvoir les aborder avec le consultant.

A la fin de l'audit, il remet son rapport dans lequel il dit si vous êtes sur la bonne voie vers l'agrément FDA, quels sont les points qu'il vous faut améliorer ou s'il vous faut complètement changer d'orientation si vous voulez avoir une chance de passer avec succès l'épreuve de l'inspection.

Une fois cette étape accomplie il faut se préparer à l'inspection proprement dite.

1 - 2 - Conseils pratiques avant de subir une inspection.

1 - 2 - 1 - Renseignements sur l'inspection.

Bien que l'ordre de mission des inspecteurs FDA ne parvienne que peu de temps à l'avance (quinze jours à trois semaines), dès que possible, il faut établir :

- * la date de l'inspection ;

- * le périmètre qui sera inspecté (quel produit, quel site....) ;

- * l'identité des inspecteurs : en général, ils viennent à deux : un inspecteur de longue date et un plus jeune très compétent dans un domaine particulier comme l'analyse, la bactériologie ou même, l'informatique (il faut tâcher de se renseigner sur l'âge, l'ancienneté et la position dans la FDA, la formation initiale, le formateur et même les marottes). (11)

3 - 2 - 2 - Présentation de l'entreprise.

Pour préparer au mieux l'inspection, il faut :

* prévenir et établir la liste de tous ceux qui sont susceptibles de répondre à l'inspecteur ;

* répéter la présentation de l'entreprise qui sera faite au début de l'inspection : celle-ci comprend trois points :

- la présentation de l'unité qui est généralement faite par le directeur. Il s'agit de présenter :

- les personnes présentes ainsi que la liste des personnes susceptibles d'intervenir ;
- le groupe, en précisant ses relations avec les Etats-Unis ;
- un organigramme clair et à jour des personnes travaillant dans l'entreprise ;
- les principales productions en précisant celles qui sont exportées aux Etats -Unis ;
- une proposition de programme pour mener l'inspection (l'inspecteur les suivra ou non ; vous aurez au moins montré que vous vous en êtes préoccupé) ;

- la présentation du système d'assurance de la qualité. Elle consiste à présenter les documents tels que :

-> l'organigramme du service ;

-> le Manuel Qualité de l'entreprise rédigé en français ;

-> les documents technico-administratifs qui prouvent que vous maîtrisez la production ;

- la présentation de la fabrication du produit inspecté. Il s'agit de faire un récapitulatif du produit et du circuit de production. On peut présenter à l'inspecteur une liste indiquant toutes les étapes du procédé de fabrication ainsi que les heures auxquelles elles se déroulent. De cette façon, si l'inspecteur souhaite visiter une partie de la chaîne, il peut le prévoir dans son planning.

1 - 2 - 3 - Préparation des employés.

Il est préférable d'organiser une réunion conviant tous les ingénieurs et pharmaciens susceptibles d'être inspectés pour les mettre au courant :

* des produits qui pourront être inspectés ;

* de l'autorité de l'inspecteur (il a accès à tout, il faut faire attention à ce que l'on dit car il l'interprètera et le rapportera à la FDA : c'est un juge fédéral de sentence) et de sa compétence (surtout s'il s'agit d'un spécialiste en analyse, en bactériologie...).

Il faut leur faire comprendre qu'ils doivent :

- * répondre à la question posée sans aller au-delà et sans jamais se contredire (le technicien ne répond jamais de lui-même à l'inspecteur mais toujours par l'intermédiaire de son chef de service) ;
- * écouter la traduction avant de répondre, ce qui leur laisse un peu de temps pour réfléchir ;
- * répondre en français, l'interprète traduira (une mauvaise maîtrise de la langue américaine pourrait entraîner des incompréhensions et des mauvaises interprétations) ;
- * ne pas parler spontanément d'informatique car c'est un sujet assez mal maîtrisé.

Concernant les choses plus pratiques, il faut :

- * que toutes les consignes affichées dans l'entreprise soient datées et signées ;
- * que les ateliers, les abords et même les bureaux soient propres et impeccablement ordonnés ;
- * que l'on puisse disposer de toute la documentation de l'entreprise dans les plus brefs délais (il faut savoir où tous les documents se trouvent pour pouvoir les présenter en moins de dix minutes lorsque l'inspecteur le demande).

Les inspecteurs attachent une très grande importance aux documents. Ils attendent des entreprises la perfection documentaire.

Cette documentation comprend :

- * le schéma du procédé de fabrication ;
- * le circuit des matières ;
- * le plan et l'organigramme des ateliers ;
- * la calibration des appareils ;
- * la formation de l'année ;
- * la qualification de l'encadrement ;
- * la liste des procédures à jour et validées (S.O.P. : Standard Operating Procedure) ;
- * la validation des procédés chimiques ;
- * la validation du nettoyage ;
- * les dossiers NDA et DMF (New Drug Application & Drug Master File).

Remarque : prévoir un exemplaire de la NDA pour toutes les personnes qui seront inspectées ;

- * la revue de production des deux dernières années avec :
 - le tableau de production de tous les produits fabriqués ;
 - la liste des refus et des incidents de fabrication ainsi que les comptes rendus des enquêtes et des actions correctives ;
 - la liste des modifications de techniques ;

- * les dossiers de lots de toute l'année (il est recommandé de bien étudier les dossiers comportant des incidents car ce sont ceux-là que l'inspecteur vérifiera en priorité). Il s'agit de relever les anomalies pour préparer les arguments et ne pas être pris au dépourvu quand l'inspecteur vous interrogera à ce sujet ;
- * les documents concernant l'eau (procédé de fabrication, de distribution, d'utilisation et de contrôle).

Le mot clef à retenir est : ORGANISATION.

Si, dès le début, vous faites preuve d'organisation devant l'inspecteur, celui-ci aura une bonne impression de l'entreprise et comme chacun sait : c'est la première impression qui compte !

Si vous avez tenu compte de cette liste de préparatifs, vous êtes prêts à passer l'ultime épreuve.

Il reste une dernière chose dont l'importance n'est pas négligeable : utiliser les services d'un bon interprète.

Faites attention à bien le choisir car c'est lui qui transmettra vos dires à l'inspecteur, c'est donc sur ses propos que l'inspecteur basera son opinion.

Remarque : il existe des interprètes spécialisés tout à fait compétents pour accomplir cette tâche.

2 - Vous êtes prêts pour l'inspection !

Le jour J arrive. Ne paniquez pas ! Du moins, ne le montrez pas !

Quand les inspecteurs arrivent devant les portes de l'entreprise, ne les faites pas attendre (il est écrit dans les textes que l'on ne doit pas les laisser attendre plus de quinze minutes). Allez les accueillir sans toutefois "trop en faire" car un inspecteur peut être timide et trop d'attentions le mettraient mal à l'aise.

A ce propos, il est inutile de soudoyer vos inspecteurs en leur offrant de l'argent ou des cadeaux de toute sorte, leur opinion sur vous n'en serait que dévalorisée. (11)

Dès leur arrivée, menez les dans la salle prévue pour la présentation de l'entreprise.

Une fois cette étape passée, vous n'êtes plus maître du "jeu", ce sont les inspecteurs qui mènent l'inspection.

Assurez-vous seulement qu'ils comprennent toutes les réponses qui leur sont faites pour qu'aucun malentendu ne se retrouve dans le rapport final.

L'inspection a pour but de vérifier que vos données sont authentiques et exactes et que le laboratoire est conforme aux exigences des cGMPs et aux engagements qui sont décrits dans les NDA.

L'inspection peut comprendre :

- l'évaluation des données et des investigations en cas de résultats hors normes ;
- l'évaluation des validations des méthodes (si ce ne sont pas des méthodes officielles, il faut démontrer que la méthode interne est au moins équivalente à la méthode officielle) ;
- l'inspection du laboratoire de bactériologie ;
- la comparaison des données inscrites dans les cahiers des techniciens avec les données des enregistrements ;
- l'évaluation des critères d'acceptation et de refus d'un lot ;
- les vérifications que ce sont les bons étalons qui sont employés, qu'ils sont bien stockés et bien identifiés ;
- l'évaluation de l'équipement (usage, calibration, procédures de maintenance...) pour s'assurer qu'un équipement donné était en état de fonctionnement au moment de l'analyse d'un produit ;
- l'évaluation des tests de stabilité ;
- l'évaluation du protocole d'échantillonnage.

Vient la fin de l'inspection.

Avant que les inspecteurs ne rédigent le premier rapport, toutes les personnes ayant assisté à l'inspection se réunissent pour récapituler le déroulement de la visite et discuter éventuellement des critiques qui ont pu être faites.

Ensuite, les inspecteurs rédigent le formulaire FD-483 dans lequel ils notent toutes les anomalies qu'ils ont pu détecter, puis ils vous en font part.

A ce moment, vous disposez de quinze jours pour apporter des explications détaillées aux inspecteurs si vous pensez que leurs remarques sont fondées sur des malentendus.

Au bout de cette période, les inspecteurs rédigent le rapport final : l'E.I.R. (Establishment Inspectional Report) qu'ils transmettent à la FDA.

Celle-ci l'étudie et base son verdict sur ce document.

Si son opinion est favorable, vous voilà soulagés et "tranquilles" jusqu'à la prochaine inspection.

Dans le cas contraire, soit vous êtes réinspectés sur des points précis, soit vous recevez une "Warning letter" qui correspond à la formulation de critiques majeures.

Vous pouvez contester ce verdict durant les quinze jours qui suivent la réception de la lettre.

Il faut alors que votre réponse soit précise et très complète.

La FDA prend alors une nouvelle décision et demande une nouvelle inspection si elle estime que son premier jugement n'était pas juste ou bien vous refuse l'agrément si elle trouve votre justification insuffisante (cf. figure 2).

En conclusion de cette présentation, il apparaît donc que l'inspection n'est jamais "une partie de plaisir" mais dès lors que l'on applique de bonnes méthodes et que l'on peut justifier tout ce que l'on fait et qui ne se trouve pas dans les textes officiels, alors, on ne doit pas redouter cette épreuve.

Il faut plutôt la considérer comme un moyen de s'assurer que la routine ne nous a pas fait dévier des bonnes pratiques et, dans le cas contraire, de nous remettre sur la bonne voie. Enfin, il ne faut pas craindre un inspecteur pointilleux qui regarde tout en détail. En fait, il est préférable d'avoir affaire à un tel inspecteur qui ne trouvera aucune critique à vous faire plutôt qu'à un inspecteur plus sympathique qui vous remettra un formulaire FD-483 de trois pages !

Le seul gros défaut de l'inspection est que l'agrément va dépendre en grande partie de la façon dont les inspecteurs auront perçu la visite et surtout rédigé leurs remarques puis de l'interprétation que la FDA en aura faite.

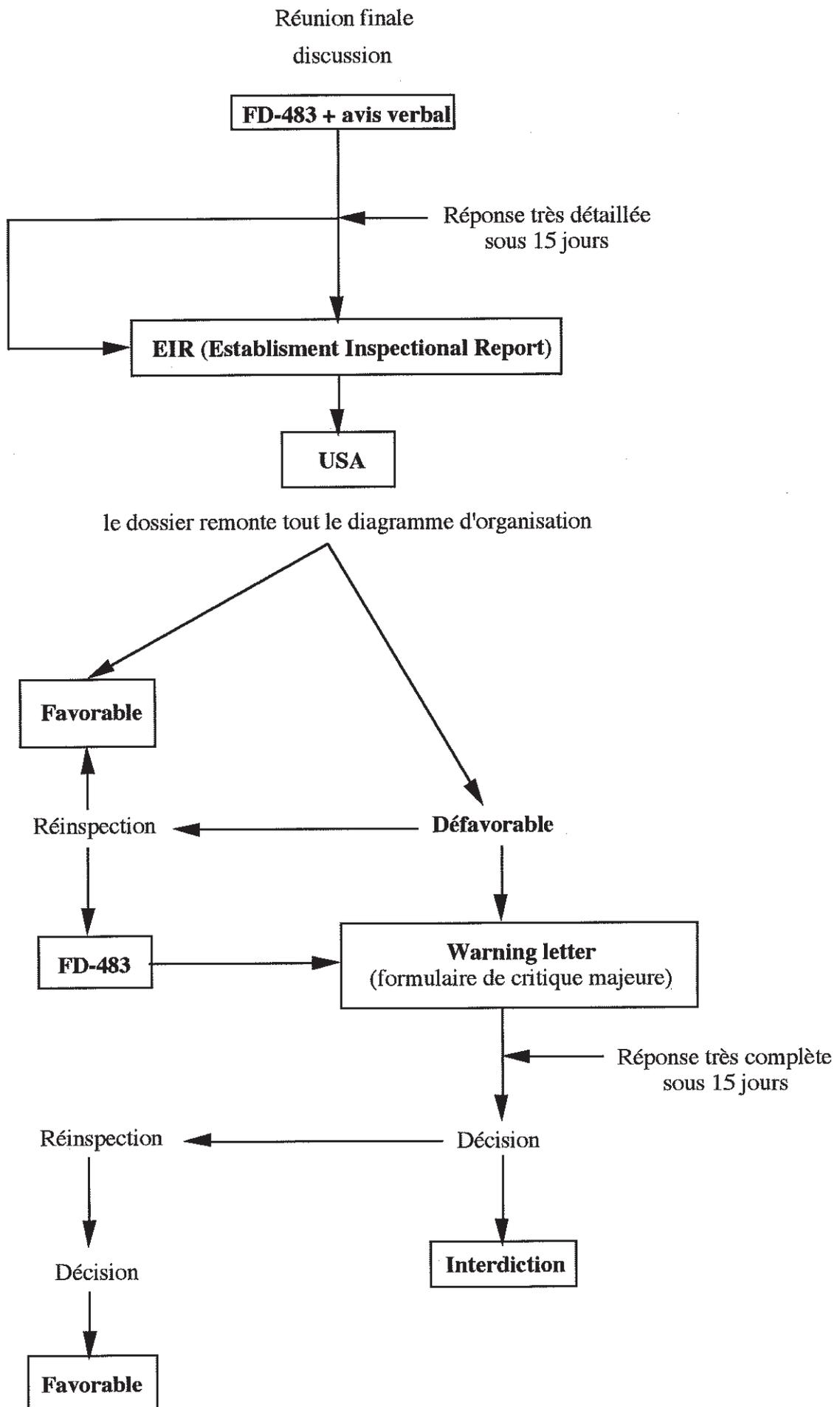


Figure 2 : Suites de l'inspection FDA.

Conclusion

La "nécessité" de contrôler la qualité des produits entrant sur le marché américain explique le développement des lois concernant ces produits et des cGMPs.

On peut faire le reproche à ces lois et normes d'être trop vagues. Pour pallier ce "défaut", la FDA, organisme fédéral chargé de veiller au respect des textes par les industriels américains ou étrangers exportant aux Etats-Unis, s'est vue dans l'obligation de publier des "guides" afin d'éclaircir les exigences gouvernementales.

Ainsi, la compréhension et la mise en application de ces textes doivent permettre à toute entreprise de se faire agréer par la FDA.

Cet agrément s'obtient à la suite d'une inspection très appréhendée qui demande une longue préparation.

Cependant, nous avons vu que cette théorie dépasse la réalité :

* sur bien des points, les textes officiels ne suffisent pas et il faut s'aider d'autres documents pour avoir une chance de passer avec succès l'inspection FDA ;

* l'interprétation fautive, volontaire ou non, de ces textes peut entraîner des litiges qui ne sont profitables, ni à la FDA, ni aux industriels ;

* enfin, on peut se demander si la mise en place de ce système n'a pas pour but de protéger les frontières commerciales du plus grand marché mondial. En outre, la FDA pourra toujours trouver quelque chose à vous reprocher si elle veut vous empêcher de pénétrer ce marché !



Bibliographie

- (1) : C. L. BURGESS,
The ever changing standards of cGMP : United States V, les Laboratoires Barr
Laboratories, Inc.,
Clin. Research & Reg. Affairs, 1993, 10 (3), 137-157.

- (2) : E. SKEPNEK,
FDA validation and certification : The right way,
S.T.P. Pharma Pratiques, 1991,1 (6), 641-646.

- (3) : F. C. BENET,
La FDA et les Bonnes Pratiques de Fabrication d'un médicament,
(Thèse Pharm., Aix-Marseille II, 1991)

- (4) : Guide to inspection of validation of cleaning processes, July 1993

- (5) : R. LEYLAND,
Europe on FDA,
Pharmaceutical Technology Europe, 1994.

- (6) : A. ROTHSCHILD,
FDA Regulations and Guidelines,
Journal of Parenteral Science & Technology, 1990, 44, 1.

- (7) : Code of Federal Regulation,
Food & Drug Administration,
"Current Good Manufacturing Practice for the Manufacture, Processing, Packing
or Holding of drugs",
21 CFR - Parts 210 & 211.
Effective date: March 28, 1979 , revised as of August 1993.

(8) : P. F. VOGEL,

Evaluating out-of-specification Laboratory results,

Rapport du FDA forum à Bethesda, Maryland, 1993.

(9) : Quality Control reports,

The Gold Sheet, 1993, 27, 2.

(10): Conférence-débat donnée par l'agence intérimaire "Central Interim" sur "la certification ISO 9000",

Limoges, 19 Avril 1995.

(11) : Colloque ACQME sur "Audits et inspections dans les industries pharmaceutiques et chimiques : Europe et FDA",

Paris, 17 Mars 1995.

Table des matières

Introduction	1
Première partie : présentation de la FDA et des lois concernant les médicaments.	
1 - Historique de la FDA	2
1 - 1 - Mise en place des lois	2
1 - 2 - Que seraient ces lois sans la FDA ?	3
1 - 3 - Que faire pour être agréer FDA ?	4
2 - Les documents officiels	7
2 - 1 - Les lois proprement dites	7
2 - 2 - "Regulations"	8
2 - 2 - 1 - L'établissement des "regulations"	8
2 - 2 - 2 - Le contenu général des "regulations"	9
3 - Interprétation personnelle des "regulations" applicables au laboratoire de contrôle d'une industrie pharmaceutique	10
3 - 1 - 21 CFR Part 210 : "current Good Manufacturing Practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs ; general"	11
3 - 2 - 21 CFR Part 211 : "current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals"	15
3 - 2 - 1 - Organisation et personnel	15
3 - 2 - 1 - 2 - Les responsabilités du service Contrôle de la Qualité.....	15
3 - 2 - 1 - 2 - Qualification du personnel	16
3 - 2 - 1 - 3 - Responsabilités du personnel	17
3 - 2 - 2 - Bâtiments et installations	17
3 - 2 - 2 - 1 - Conception et caractéristiques de construction.....	17
3 - 2 - 2 - 2 - Entretien et maintenance	19

3 - 2 - 6 - 6 - Documents relatifs aux réclamations.....	40
3 - 2 - 7 - Produits pharmaceutiques retournés et retraités.....	42
3 - 2 - 7 - 1 - Produits pharmaceutiques retournés.....	42
3 - 2 - 7 - 2 - Produit pharmaceutique retraité afin d'être remis sur le marché.....	43
3 - 3 - Analyse personnelle.....	44
3 - 3 - 1 - Les procédures.....	44
3 - 3 - 2 - Le personnel.....	44
3 - 3 - 3 - Les locaux et équipements.....	45
3 - 3 - 4 - Les matériaux.....	46
3 - 3 - 5 - Les investigations en cas de résultat hors normes.....	46
3 - 3 - 6 - La revue annuelle.....	47

Deuxième partie : Les textes officiels sont-ils suffisants ?

1 - Existe-t-il d'autres documents pour éclaircir les exigences de la FDA ?.....	49
1 - 1 - Les autres documents de la FDA.....	49
1 - 1 - 1 - "Guidelines".....	49
1 - 1 - 2 - Les avis à titre consultatif.....	51
1 - 1 - 3 - "Points to Consider".....	52
1 - 1 - 4 - "Guides to inspection".....	55
1 - 1 - 5 - Les lettres et appels téléphoniques.....	56
1 - 2 - Les revues spécialisées.....	56
1 - 3 - Les formulaires FD-483, Warning letters, EIR.....	57
2 - Problèmes de l'interprétation des textes : le procès des Laboratoires Barr.....	59
2 - 1 - Récapitulatif du procès.....	59
2 - 2 - Ce que reproche la FDA aux Laboratoires Barr.....	62
2 - 2 - 1 - Les "failures".....	62
2 - 2 - 2 - Un nombre anormal de retests.....	63

2 - 2 - 3 - Les résultats "O.O.S.".....	66
2 - 2 - 4 - La validation des procédures	67
2 - 3 - Les reproches des Laboratoires Barr à l'encontre de la FDA.....	68
2 - 3 - 1 - Des textes officiels trop imprécis.....	68
2 - 3 - 2 - Le manque d'information.....	69
3 - 2 - 3 - Le système de l'inspection.....	70
3 - 2 - 4 - Vous l'avez bien accepté dans la N.D.A. !	71
2 - 4 - La décision du juge.....	71

Troisième partie : Exemple de démarche vers l'agrément FDA.

1 - Généralités.....	74
2 - Pourquoi engager une démarche qualité ?.....	74
3 - Démarche vers l'agrément FDA.....	76

Quatrième partie : dernière étape avant l'agrément FDA : l'INSPECTION.

1 - La pré-inspection.....	81
1 - 1 - Evaluation des méthodes de l'entreprise	81
1 - 2 - Conseils pratiques avant de subir une inspection.....	83
1 - 2 - 1 - Renseignements sur l'inspection.....	83
1 - 2 - 2 - Présentation de l'entreprise.....	84
1 - 2 - 3 - Préparation des employés.....	85
2 - Vous êtes prêts pour l'inspection !	89
Conclusion.....	93
Bibliographie.....	94

This material provided by:

GMP Institute

The World Leader in GMP Training



Our Commitment Is To Your Success

GMP Institute
33 Kenton Lands Rd. • Erlanger, KY 41018
(606) 341-4455

GMP Institute is a division of Walco Inc.

**code of
federal regulations**

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

**Current
Good Manufacturing
Practice for the
Manufacture,
Processing, Packing,
or Holding of Drugs**

21 CFR - Parts 210 & 211

**Effective date: March 28, 1979
Revised as of August 1993**

produced by:



PART 210-CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL

§ 210.1 Status of current good manufacturing practice regulations.

a) The regulations set forth in this part and Parts 211 through 226 of this chapter contain the minimum current good manufacturing practice for methods to be used in, and the facilities or controls to be used for, the manufacture, processing, packing, or holding of a drug to assure that such drug meets the requirements of the act as to safety, and has the identity and strength and meets the quality and purity characteristics that it purports or is represented to possess.

b) The failure to comply with any regulation set forth in this part and in Parts 211 through 226 of this chapter in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug shall render such drug to be adulterated under section 501(a)(2)-(b) of the act and such drug, as well as the person who is responsible for the failure to comply, shall be subject to regulatory action.

example, tablet, capsule, solution, etc., that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient but is intended to be used as a placebo.

(5) "Fiber" means any particulate contaminant with a length at least three times greater than its width.

(6) "Non-fiber-releasing filter" means any filter, which after any appropriate pretreatment such as washing or flushing, will not release fibers into the component or drug product that is being filtered. All filters composed of asbestos are deemed to be fiber-releasing filters.

(7) "Active ingredient" means any component that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or to affect the structure or any function of the body of man or other animals. The term includes those components that may undergo chemical change in the manufacture of the drug product and be present in the drug product in a modified form intended to furnish the specified activity or effect.

(8) "Inactive ingredient" means any component other than an "active ingredient."

(9) "In-process material" means any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction that is produced for, and used in, the preparation of the drug product.

(10) "Lot" means a batch, or a specific identified portion of a batch, having uniform character and quality within specified limits; or, in the case of a drug product produced by continuous process, it is a specific identified amount produced in a unit of time or quantity in a manner that assures its having uniform character and quality within specified limits.

§ 210.2 Applicability of current good manufacturing practice regulations.

(a) The regulations in this part and in Parts 211 through 226 of this chapter as they may pertain to a drug and in Parts 600 through 680 of this chapter as they may pertain to a biological product for human use, shall be considered to supplement, not supersede, each other, unless the regulations explicitly provide otherwise. In the event that it is impossible to comply with all applicable regulations in these parts, the regulations specifically applicable to the drug in question shall supersede the more general.

(b) If a person engages in only some operations subject to the regulations in this part and in Parts 211 through 226 and Parts 600 through 680 of this chapter, and not in others, that person need only comply with those regulations applicable to the operations in which he or she is engaged.

§ 210.3 Definitions.

(a) The definitions and interpretations contained in section 201 of the act shall be applicable to such terms when used in this part and in parts 211 through 226 of this chapter.

(b) The following definitions of terms apply to this part and to Parts 211 through 226 of this chapter.

(1) "Act" means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended (21 U.S.C. 301 et seq.).

(2) "Batch" means a specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.

(3) "Component" means any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product.

(4) "Drug product" means a finished dosage form, for

(11) "Lot number, control number, or batch number" means any distinctive combination of letters, numbers, or symbols, or any combination of them, from which the complete history of the manufacture, processing, packing, holding, and distribution of a batch or lot of drug product or other material can be determined.

(12) "Manufacture, processing, packing or holding of a drug product" includes packaging and labeling operations, testing, and quality control of drug products.

(13) The term "medicated feed" means any Type B or Type C medicated feed as defined in § 558.3 of this chapter. The feed contains one or more drugs as defined in section 201(g) of the act. The manufacture of medicated feeds is subject to the requirement of Part 225 of this chapter.

(14) The term "medicated premix" means a Type A medicated article as defined in § 558.3 of this chapter. The article contains one or more drugs as defined in section 201(g) of the act. The manufacture of medicated premixes is subject to the requirements of Part 226 of this chapter.

(15) "Quality control unit" means any person or organizational element designated by the firm to be responsible for the duties relating to quality control.

(16) "Strength" means:

(i) The concentration of the drug substance (for example, weight/weight, weight/volume, or unit dose/volume basis), and/or

(ii) The potency, that is, the therapeutic activity of the drug product as indicated by appropriate laboratory tests or by adequately developed and controlled clinical data (expressed, for example, in terms of units by reference to a standard).

(17) "Theoretical yield" means the quantity that would be produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product, based on the quantity of components to be used, in the absence

of any loss or error in actual production.

(18) "Actual yield" means the quantity that is actually produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product.

(19) "Percentage of theoretical yield" means the ratio of the actual yield (at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product) to the theoretical yield (at the same phase), stated as a percentage.

(20) "Acceptance criteria" means the product specifications and acceptance/rejection criteria, such as acceptable quality level and unacceptable quality level, with an associated sampling plan, that are necessary for making a decision to accept or reject a lot or batch (or any other convenient subgroups of manufactured units).

(21) "Representative sample" means a sample that consists of a number of units that are drawn based on rational criteria such as random sampling and intended to assure that the sample accurately portrays the material being sampled.

(22) Gang-printed labeling means labeling derived from a sheet of material on which more than one item of labeling is printed.

NOTES

5

PART 211-CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS

Subpart A-General Provisions

- 211.1 Scope.
- 211.3 Definitions.

Subpart B-Organization and Personnel

- 211.22 Responsibilities of quality control unit.
- 211.25 Personnel qualifications.
- 211.28 Personnel responsibilities.
- 211.34 Consultants.

Subpart C-Buildings and Facilities

- 211.42 Design and construction features.
- 211.44 Lighting.
- 211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling.
- 211.48 Plumbing.
- 211.50 Sewage and refuse.
- 211.52 Washing and toilet facilities.
- 211.56 Sanitation.
- 211.58 Maintenance.

Subpart D-Equipment

- 211.63 Equipment design, size, and location.
- 211.65 Equipment construction.
- 211.67 Equipment cleaning and maintenance.
- 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment.
- 211.72 Filters.

Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

- 211.80 General requirements.
- 211.82 Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures.
- 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures.
- 211.86 Use of approved components, drug product containers, and closures.
- 211.87 Retesting of approved components, drug product containers, and closures.
- 211.89 Rejected components, drug product containers, and closures.
- 211.94 Drug product containers and closures.

Subpart F-Production and Process Controls

- 211.100 Written procedures; deviations.
- 211.101 Charge-in of components.
- 211.103 Calculation of yield.
- 211.105 Equipment identification.
- 211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products.
- 211.111 Time limitations on production.
- 211.113 Control of microbiological contamination.
- 211.115 Reprocessing.

Subpart G-Packaging and Labeling Control

- 211.122 Materials examination and usage criteria.
- 211.125 Labeling issuance.
- 211.130 Packaging and labeling operations.
- 211.132 Tamper-resistant packaging requirements for over-the-counter human drug products.
- 211.134 Drug product inspection.
- 211.137 Expiration dating.

Subpart H-Holding and Distribution

- 211.142 Warehousing procedures.
- 211.150 Distribution procedures.

Subpart I-Laboratory Controls

- 211.160 General requirements.
- 211.165 Testing and release for distribution.
- 211.166 Stability testing.
- 211.167 Special testing requirements.
- 211.170 Reserve samples.
- 211.173 Laboratory animals.
- 211.176 Penicillin contamination.

Subpart J-Records and Reports

- 211.180 General requirements.
- 211.182 Equipment cleaning and use log.
- 211.184 Component, drug product container, closure, and labeling records.
- 211.186 Master production and control records.
- 211.188 Batch production and control records.
- 211.192 Production record review.
- 211.194 Laboratory records.
- 211.196 Distribution records.
- 211.198 Complaint files.

Subpart K-Returned and Salvaged Drug Products

- 211.204 Returned drug products.
- 211.208 Drug product salvaging.

§ 211.1 Scope.

(a) The regulations in this part contain the minimum current good manufacturing practice for preparation of drug products for administration to humans or animals.

(b) The current good manufacturing practice regulations in this chapter, as they pertain to drug products, and in parts 600 through 680 of this chapter, as they pertain to biological products for human use, shall be considered to supplement, not supersede, the regulations in this part unless the regulations explicitly provide otherwise. In the event it is impossible to comply with applicable regulations both in this part and in other parts of this chapter or in parts 600 through 680 of this chapter, the regulation specifically applicable to the drug product in question shall supersede the regulation in this part.

(c) Pending consideration of a proposed exemption, published in the FEDERAL REGISTER of September 29, 1978, the requirements in this part shall not be enforced for OTC drug products if the products and all their ingredients are ordinarily marketed and consumed as human foods, and which products may also fall within the legal definition of drugs by virtue of their intended use. Therefore, until further notice, regulations under part 110 of this chapter, and where applicable, parts 113 to 129 of this chapter, shall be applied in determining whether these OTC drug products that are also foods are manufactured, processed, packed, or held under current good manufacturing practice.

§ 211.3 Definitions.

The definitions set forth in § 210.3 of this chapter apply in this part.

Subpart B-Organization and Personnel

§ 211.22 Responsibilities of quality control unit.

(a) There shall be a quality control unit that shall have the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging material, labeling, and drug products, and the authority to review production records to assure that no errors have occurred or, if errors have occurred, that they have been fully investigated. The quality control unit shall be responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contract by another company.

(b) Adequate laboratory facilities for the testing and approval (or rejection) of components, drug product containers, closures, packaging materials, in-process materials, and drug products shall be available to the quality control unit.

(c) The quality control unit shall have the responsibility for approving or rejecting all procedures or specifications impacting on the identity, strength, quality, and purity of the drug product.

(d) The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit shall be in writing; such written procedures shall be followed.

§ 211.25 Personnel qualifications.

(a) Each person engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have education, training, and experience, or any combination thereof, to enable that person to perform the assigned functions. Training shall be in the particular operations that the employee performs and in current good manufacturing practice (including the current good manufacturing practice regulations in

this chapter and written procedures required by these regulations) as they relate to the employee's functions. Training in current good manufacturing practice shall be conducted by qualified individuals on a continuing basis and with sufficient frequency to assure that employees remain familiar with CGMP requirements applicable to them.

(b) Each person responsible for supervising the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have the education, training, and experience, or any combination thereof, to perform assigned functions in such a manner as to provide assurance that the drug product has the safety, identity, strength, quality, and purity that it purports or is represented to possess.

(c) There shall be an adequate number of qualified personnel to perform and supervise the manufacture, processing, packing, or holding of each drug product.

§ 211.28 Personnel responsibilities.

(a) Personnel engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall wear clean clothing appropriate for the duties they perform. Protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, shall be worn as necessary to protect drug products from contamination.

(b) Personnel shall practice good sanitation and health habits.

(c) Only personnel authorized by supervisory personnel shall enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.

(d) Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the safety or quality of drug products shall be excluded from direct contact with components, drug products, or

closures, in-process materials, and drug products until the condition is corrected or determined by competent medical personnel not to jeopardize the safety or quality of drug products. All personnel shall be instructed to report to supervisory personnel any health conditions that may have an adverse effect on drug products.

§ 211.34 Consultants.

Consultants advising on the manufacture, processing, packing, or holding of drug products shall have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained. Records shall be maintained stating the name, address, and qualifications of any consultants and the type of service they provide.

NOTES

- (10) Aseptic processing, which includes as appropriate:
- (i) Floors, walls, and ceilings of smooth, hard surfaces that are easily cleanable;
 - (ii) Temperature and humidity controls;
 - (iii) An air supply filtered through high-efficiency particulate air filters under positive pressure, regardless of whether flow is laminar or nonlaminar;
 - (iv) A system for monitoring environmental conditions;
 - (v) A system for cleaning and disinfecting the room and equipment to produce aseptic conditions;
 - (vi) A system for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions.

(d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

§ 211.44 Lighting.

Adequate lighting shall be provided in all areas.

§ 211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling.

- (a) Adequate ventilation shall be provided.
- (b) Equipment for adequate control over air pressure, micro-organisms, dust, humidity, and temperature shall be provided when appropriate for the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product.
- (c) Air filtration systems, including prefilters and particulate matter air filters, shall be used when appropriate on air supplies to production areas. If air is recirculated to production areas, measures shall be taken to control recirculation of dust from production. In areas where air contamination occurs during production, there shall be adequate exhaust

Subpart C-Buildings and Facilities

§ 211.42 Design and construction features.

(a) Any building or buildings used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of suitable size, construction and location to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

(b) Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups between different components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, or drug products, and to prevent contamination. The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.

(c) Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas for the firm's operations to prevent contamination or mix-ups as follows:

- (1) Receipt, identification, storage, and withholding from use of components, drug product containers, closures, and labeling, pending the appropriate sampling, testing, or examination by the quality control unit before release for manufacturing or packaging;
- (2) Holding rejected components, drug product containers, closures, and labeling before disposition;
- (3) Storage of released components, drug product containers, closures, and labeling;
- (4) Storage of in-process material;
- (5) Manufacturing and processing operations;
- (6) Packaging and labeling operations;
- (7) Quarantine storage before release of drug products;
- (8) Storage of drug products after release;
- (9) Control and laboratory operations;

systems or other systems adequate to control contaminants.

(d) Air-handling systems for the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be completely separate from those for other drug products for human use.

§ 211.48 Plumbing.

(a) Potable water shall be supplied under continuous positive pressure in a plumbing system free of defects that could contribute contamination to any drug product. Potable water shall meet the standards prescribed in the Environmental Protection Agency's Primary Drinking Water Regulations set forth in 40 CFR Part 141. Water not meeting such standards shall not be permitted in the potable water system.

(b) Drains shall be of adequate size and, where connected directly to a sewer, shall be provided with an air break or other mechanical device to prevent back-siphonage.

§ 211.50 Sewage and refuse.

Sewage, trash, and other refuse in and from the building and immediate premises shall be disposed of in a safe and sanitary manner.

§ 211.52 Washing and toilet facilities.

Adequate washing facilities shall be provided, including hot and cold water, soap or detergent, air driers or single service towels, and clean toilet facilities easily accessible to working areas.

(a) Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a clean and sanitary condition. Any such building shall be free of infestation by rodents, birds, insects, and other vermin (other than laboratory animals). Trash and organic waste matter shall be held and disposed of in a timely and sanitary manner.

(b) There shall be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures shall be followed.

(c) There shall be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures shall be designed to prevent the contamination of equipment, components, drug product containers, closures, packaging, labeling materials, or drug products and shall be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides shall not be used unless registered and used in accordance with the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C. 135).

(d) Sanitation procedures shall apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.

§ 211.58 Maintenance.

Any building used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be maintained in a good state of repair.

but are not necessarily limited to, the following:

- (1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
- (2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
- (3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;
- (4) Removal or obliteration of previous batch identification;
- (5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
- (6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.

(c) Records shall be kept of maintenance, cleaning, sanitizing, and inspection as specified in §§ 211.180 and 211.182.

§ 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment.

(a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

(b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the

§ 211.63 Equipment design, size, and location.

Equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of appropriate design, adequate size, and suitable located to facilitate operations for its intended use and for its cleaning and maintenance.

§ 211.65 Equipment construction.

(a) Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

(b) Any substances required for operation, such as lubricants or coolants, shall not come into contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, or drug products so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

§ 211.67 Equipment cleaning and maintenance.

(a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and sanitized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.

(b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include,

computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy. A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis, are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data. Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained.

§ 211.72 Filters.

Filters for liquid filtration used in the manufacture, processing, or packing of injectable drug products intended for human use shall not release fibers into such products. Fiber-releasing filters may not be used in the manufacture, processing, or packing of these injectable drug products unless it is not possible to manufacture such drug products without the use of such filters. If use of a fiber-releasing filter is necessary, an additional non-fiber-releasing filter of 0.22 micron maximum mean porosity (0.45 micron if the manufacturing conditions so dictate) shall subsequently be used to reduce the content of particles in the injectable drug product. Use of an asbestos-containing filter, with or without subsequent use of a specific non-fiber-releasing filter, is permissible only upon submission of proof to the appropriate bureau of the Food and Drug Administration that use of a non-fiber-releasing filter will, or is likely to, compromise the safety or effectiveness of the injectable drug product.

Subpart E-Control of Components and Drug Product Containers and Closures

§ 211.80 General requirements.

(a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of components and drug product containers and closures; such written procedures shall be followed.

(b) Components and drug product containers and closures shall at all times be handled and stored in a manner to prevent contamination.

(c) Bagged or boxed components of drug product containers, or closures shall be stored off the floor and suitably spaced to permit cleaning and inspection.

(d) Each container or grouping of containers for components or drug product containers, or closures shall be identified with a distinctive code for each lot in each shipment received. This code shall be used in recording the disposition of each lot. Each lot shall be appropriately identified as to its status (i.e., quarantined, approved, or rejected).

§ 211.82 Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures.

(a) Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of components, drug product containers, and closures shall be examined visually for appropriate labeling as to contents, container damage or broken seals, and contamination.

(b) Components, drug product containers, and closures shall be stored under quarantine until they have been tested or examined, as appropriate, and released. Storage within the area shall conform to the requirements of § 211.80.

(d) Samples shall be examined and tested as follows:

(1) At least one test shall be conducted to verify the identity of each component of a drug product. Specific identity tests, if they exist, shall be used.

(2) Each component shall be tested for conformity with all appropriate written specifications for purity, strength, and quality. In lieu of such testing by the manufacturer, a report of analysis may be accepted from the supplier of a component, provided that at least one specific identity test is conducted on such component by the manufacturer, and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analyses through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

(3) Containers and closures shall be tested for conformance with all appropriate written procedures. In lieu of such testing by the manufacturer, a certificate of testing may be accepted from the supplier, provided that at least a visual identification is conducted on such containers/closures by the manufacturer and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's test results through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

(4) When appropriate, components shall be microscopically examined.

(5) Each lot of a component, drug product container, or closure that is liable to contamination with filth, insect infestation, or other extraneous adulterant shall be examined against established specifications for such contamination.

(6) Each lot of a component, drug product container, or closure that is liable to microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

(e) Any lot of components, drug product containers, or closures that meets the appropriate written specifications of identity, strength, quality, and purity and related tests

§ 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures.

(a) Each lot of components, drug product containers, and closures shall be withheld from use until the lot has been sampled, tested, or examined, as appropriate, and released for use by the quality control unit.

(b) Representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing or examination. The number of containers to be sampled, and the amount of material to be taken from each container, shall be based upon appropriate criteria such as statistical criteria for component variability, confidence levels, and degree of precision desired, the past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis and reserve where required by § 211.170.

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

(1) The containers of components selected shall be cleaned where necessary, by appropriate means.

(2) The containers shall be opened, sampled, and resealed in a manner designed to prevent contamination of their contents and contamination of other components, drug product containers, or closures.

(3) Sterile equipment and aseptic sampling techniques shall be used when necessary.

(4) If it is necessary to sample a component from the top, middle, and bottom of its container, such sample subdivisions shall not be composited for testing.

(5) Sample containers shall be identified so that the following information can be determined: name of the material sampled, the lot number, the container from which the sample was taken, the date on which the sample was taken, and the name of the person who collected the sample.

(6) Containers from which samples have been taken shall be marked to show that samples have been removed from them.

20

21

under paragraph (d) of this section may be approved and released for use. Any lot of such material that does not meet such specifications shall be rejected.

§ 211.86 Use of approved components, drug product containers, and closures.

Components, drug product containers, and closures approved for use shall be rotated so that the oldest approved stock is used first. Deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.

§ 211.87 Retesting of approved components, drug product containers, and closures.

Components, drug product containers, and closures shall be retested or reexamined, as appropriate, for identity, strength, quality, and purity and approved or rejected by the quality control unit in accordance with § 211.84 as necessary, e.g., after storage for long periods or after exposure to air, heat or other conditions that might adversely affect the component, drug product container, or closure.

§ 211.89 Rejected components, drug product containers, and closures.

Rejected components, drug product containers, and closures shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

§ 211.94 Drug product containers and closures.

(a) Drug product containers and closures shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug beyond the

official or established requirements.

(b) Container closure systems shall provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of the drug product.

(c) Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to assure that they are suitable for their intended use.

(d) Standards or specifications, methods of testing, and, where indicated, methods of cleaning, sterilizing, and processing to remove pyrogenic properties shall be written and followed for drug product containers and closures.

NOTES

(4) Batch for which component was dispensed, including its product name, strength, and lot number.

(c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:

(1) The component was released by the quality control unit;

(2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;

(3) The containers are properly identified.

(d) Each component shall be added to the batch by one person and verified by a second person.

§ 211.103 Calculation of yield.

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packaging, or holding of the drug product. Such calculations shall be performed by one person and independently verified by a second person.

§ 211.105 Equipment identification.

(a) All compounding and storage containers, processing lines, and major equipment used during the production of a batch of a drug product shall be properly identified at all times to indicate their contents and, when necessary, the phase of processing of the batch.

(b) Major equipment shall be identified by a distinctive identification number or code that shall be recorded in the batch production record to show the specific equipment used in the manufacture of each batch of a drug product. In cases where only one of a particular type of equipment exists in a manufacturing facility, the name of the equipment may be used in lieu of a distinctive identification number or code.

Subpart F-Production and Process Controls

§ 211.100 Written procedures; deviations.

(a) There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit.

(b) Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified.

§ 211.101 Charge-in of components.

Written production and control procedures shall include the following, which are designed to assure that the drug products produced have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess:

a) The batch shall be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient.

(b) Components for drug product manufacturing shall be weighted, measured, or subdivided as appropriate. If a component is removed from the original container to another, the new container shall be identified with the following information:

(1) Component name or item code;

(2) Receiving or control number;

(3) Weight or measure in new container;

§ 211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products.

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

(1) Tablet or capsule weight variation;

(2) Disintegration time;

(3) Adequacy of mixing to assure uniformity and homogeneity;

(4) Dissolution time and rate;

(5) Clarity, completeness, or pH of solutions.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

(d) Rejected in-process materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for

§ 211.111 Time limitations on production.

When appropriate, time limits for the completion of each phase of production shall be established to assure the quality of the drug product. Deviation from established time limits may be acceptable if such deviation does not compromise the quality of the drug product. Such deviation shall be justified and documented.

§ 211.113 Control of microbiological contamination.

(a) Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

(b) Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include validation of any sterilization process.

§ 211.115 Reprocessing.

(a) Written procedures shall be established and followed prescribing a system for reprocessing batches that do not conform to standards or specifications and the steps to be taken to insure that the reprocessed batches will conform with all established standards, specifications, and characteristics.

(b) Reprocessing shall not be performed without the review and approval of the quality control unit.

(2) Use of appropriate electronic or electromechanical equipment to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations; or

(3) Use of visual inspection to conduct a 100-percent examination for correct labeling during or after completion of finishing operations for hand-applied labeling. Such examination shall be performed by one person and independently verified by a second person.

(h) Printing devices on, or associated with, manufacturing lines used to imprint labeling upon the drug product unit label or case shall be monitored to assure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

§ 211.125 Labeling issuance.

(a) Strict control shall be exercised over labeling issued for use in drug product labeling operations.

(b) Labeling materials issued for a batch shall be carefully examined for identity and conformity to the labeling specified in the master or batch production records.

(c) Procedures shall be used to reconcile the quantities of labeling issued, used, and returned, and shall require evaluation of discrepancies found between the quantity of drug product finished and the quantity of labeling issued when such discrepancies are outside narrow preset limits based on historical operating data. Such discrepancies shall be investigated in accordance with § 211.192. Labeling reconciliation is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination for correct labeling is performed in accordance with § 211.122(g)(2).

(d) All excess labeling bearing lot or control numbers shall be destroyed.

(e) Returned labeling shall be maintained and stored in a manner to prevent mixups and provide proper identification.

(f) Procedures shall be written describing in sufficient

Subpart G-Packaging and Labeling Control

§ 211.122 Materials examination and usage criteria.

(a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, examination, and/or testing of labeling and packaging materials; such written procedures shall be followed. Labeling and packaging materials shall be representatively sampled, and examined or tested upon receipt and before use in packaging or labeling of a drug product.

(b) Any labeling or packaging materials meeting appropriate written specifications may be approved and released for use. Any labeling or packaging materials that do not meet such specifications shall be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

(c) Records shall be maintained for each shipment received of each different labeling and packaging material indicating receipt, examination or testing, and whether accepted or rejected.

(d) Labels and other labeling materials for each different drug product, strength, dosage form, or quantity of contents shall be stored separately with suitable identification. Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.

(e) Obsolete and outdated labels, labeling, and other packaging materials shall be destroyed.

(f) Use of gang-printed labeling for different drug products, or different strengths or net contents of the same drug product, is prohibited unless the labeling from gang-printed sheets is adequately differentiated by size, shape, or color.

(g) If cut labeling is used, packaging and labeling operations shall include one of the following special control procedures:

(1) Dedication of labeling and packaging lines to each different strength of each different drug product;

detail the control procedures employed for the issuance of labeling; such written procedures shall be followed.

§ 211.130 Packaging and labeling operations.

There shall be written procedures designed to assure that correct labels, labeling, and packaging materials are used for drug products; such written procedures shall be followed. These procedures shall incorporate the following features:

(a) Prevention of mix-ups and cross-contamination by physical or spatial separation from operations on other drug products.

(b) Identification and handling of filled drug product containers that are set aside and held in unlabeled condition for future labeling operations to preclude mislabeling of individual containers, lots, or portions of lots. Identification need not be applied to each individual container but shall be sufficient to determine name, strength, quantity of contents, and lot or control number of each container.

(c) Identification of the drug product with a lot or control number that permits determination of the history of the manufacture and control of the batch.

(d) Examination of packaging and labeling materials for suitability and correctness before packaging operations, and documentation of such examination in the batch production record.

(e) Inspection of the packaging and labeling facilities immediately before use to assure that all drug products have been removed from previous operations. Inspection shall also be made to assure that packaging and labeling materials not suitable for subsequent operations have been removed. Results of inspection shall be documented in the batch production records.

§ 211.132 Tamper-resistant packaging requirements for over-the-counter (OTC) human drug products.

(a) *General.* The Food and Drug Administration has the authority under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act) to establish a uniform nation requirement for tamper-resistant packaging of OTC drug products that will improve the security of OTC drug packaging and help assure the safety and effectiveness of OTC drug products. An OTC drug product (except a dermatological, dentifrice, insulin, or throat lozenge product) for retail sale that is not packaged in a tamper-resistant package or that is not properly labeled under this section is adulterated under section 501 of the act or misbranded under section 502 of the act, or both.

(b) *Requirement for tamper-resistant package.* Each manufacturer and packer who packages an OTC drug product (except a dermatological, dentifrice, insulin or throat lozenge product) for retail sale, shall package the product in a tamper-resistant package, if this product is accessible to the public while held for sale. A tamper-resistant package is one having one or more indicators or barriers to entry which, if breached or missing, can reasonably be expected to provide visible evidence to consumers that tampering has occurred. To reduce the likelihood of successful tampering and to increase the likelihood that consumers will discover if a product has been tampered with, the package is required to be distinctive by design (e.g., an aerosol product container) or by the use of one or more indicators or barriers to entry that employ an identifying characteristic (e.g., a pattern, name, registered trademark, logo, or picture). For purposes of this section, the term "destructive by design" means the packaging cannot be duplicated with commonly available materials or through commonly available processes. For purposes of this section, the term "aerosol product" means a product which depends upon the power of a liquified or compressed gas to expel the contents from the

container. A tamper-resistant package may involve an immediate-container and closure system or secondary-container or carton system or any combination of systems intended to provide a visual indication of package integrity. The tamper-resistant feature shall be designed to and shall remain intact when handled in a reasonable manner during manufacture, distribution, and retail display.

(1) For two-piece, hard gelatin capsule products subject to this requirement, a minimum of two tamper-resistant packaging features is required, unless the capsules are sealed by a tamper-resistant technology.

(2) For all other products subject to this requirement, including two-piece, hard gelatin capsules that are sealed by a tamper-resistant technology, a minimum of one tamper-resistant feature is required.

(c) *Labeling.* Each retail package of an OTC drug product covered by this section, except ammonia inhalant in crushable glass ampules, aerosol products as defined in paragraph (b) of this section, or containers of compressed medical oxygen, is required to bear a statement that is prominently placed so that consumers are alerted to the specific tamper-resistant feature of the package. The labeling statement is also required to be so placed that it will be unaffected if the tamper-resistant feature of the package is breached or missing. If the tamper-resistant feature chosen to meet the requirement in paragraph (b) of this section is one that uses an identifying characteristic, that characteristic is required to be referred to in the labeling statement. For example, the labeling statement on a bottle with a shrink band could say "For your protection, this bottle has an imprinted seal around the neck."

(d) *Requests for exemptions from packaging and labeling requirements.* A manufacturer or packer may request an exemption from the packaging and labeling requirements of this section. A request for an exemption is required to be submitted in the form of a citizen petition under § 10.30 of this chapter and should be clearly identified on the envelope as

32

a "Request for Exemption from Tamper-resistant Rule." The petition is required to contain the following:

(1) The name of the drug product or, if the petition seeks an exemption for a drug class, the name of the drug class, and a list of products within that class.

(2) The reasons that the drug product's compliance with the tamper-resistant packaging or labeling requirements of this section is unnecessary or cannot be achieved.

(3) A description of alternative steps that are available, or that the petitioner has already taken, to reduce the likelihood that the product or drug class will be the subject of malicious adulteration.

(4) Other information justifying an exemption.

(e) *OTC drug products subject to approved new drug applications.* Holders of approved new drug applications for OTC drug products are required under § 314.70 of this chapter to provide the agency with notification of changes in packaging and labeling to comply with the requirements of this section. Changes in packaging and labeling required by this regulation may be made before FDA approval, as provided under § 314.70 (c) of this chapter. Manufacturing changes by which capsules are to be sealed require prior FDA approval under § 314.70 (b) of this chapter.

(f) *Poison Prevention Packaging Act of 1970.* This section does not affect any requirements for "special packaging" as defined under § 310.3(1) of this chapter and required under the Poison Prevention Packaging Act of 1970.

(Approved by the Office of Management and Budget under OMB control number 0910-0149).

§ 211.134 Drug product inspection.

(a) Packaged and labeled products shall be examined during finishing operations to provide assurance that containers and packages in the lot have the correct label.

(b) A representative sample of units shall be collected at the completion of finishing operations and shall be visually examined for correct labeling.

(c) Results of these examinations shall be recorded in the batch production or control records.

§ 211.137 Expiration dating.

(a) To assure that a drug product meets applicable standards of identity, strength, quality, and purity at the time of use, it shall bear an expiration date determined by appropriate stability testing described in § 211.166.

(b) Expiration dates shall be related to any storage conditions stated on the labeling, as determined by stability studies described in § 211.166.

(c) If the drug product is to be reconstituted at the time of dispensing, its labeling shall bear expiration information for both the reconstituted and unreconstituted drug products.

(d) Expiration dates shall appear on labeling in accordance with the requirements of § 201.17 of this chapter.

(e) Homeopathic drug products shall be exempt from the requirements of this section.

(f) Allergenic extracts that are labeled "No U.S. Standard of Potency" are exempt from the requirement of this section.

(g) Pending consideration of a proposed exemption, published in the FEDERAL REGISTER of September 29, 1978, requirements in this section shall not be enforced for human OTC drug products if their labeling does not bear dosage limitations and they are stable for at least 3 years as supported by appropriate stability data.

33

§ 211.142 Warehousing procedures.

Written procedures describing the warehousing of drug products shall be established and followed. They shall include:

(a) Quarantine of drug products before release by the quality control unit.

(b) Storage of drug products under appropriate conditions of temperature, humidity, and light so that the identity, strength, quality, and purity of the drug products are not affected.

§ 211.150 Distribution procedures.

Written procedures shall be established, and followed, describing the distribution of drug products. They shall include:

(a) A procedure whereby the oldest approved stock of a drug product is distributed first. Deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.

(b) A system by which the distribution of each lot of drug product can be readily determined to facilitate its recall if necessary.

NOTES

(3) Determination of conformance to written descriptions of sampling procedures and appropriate specifications for drug products. Such samples shall be representative and properly identified.

(4) The calibration of instruments, apparatus, gauges, and recording devices at suitable intervals in accordance with an established written program containing specific directions, schedules, limits for accuracy and precision, and provisions for remedial action in the event accuracy and/or precision limits are not met. Instruments, apparatus, gauges, and recording devices not meeting established specifications shall not be used.

§ 211.165 Testing and release for distribution.

(a) For each batch of drug product, there shall be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to final specifications for the drug product, including the identity and strength of each active ingredient, prior to release. Where sterility and/or pyrogen testing are conducted on specific batches of short-lived radio-pharmaceuticals, such batches may be released prior to completion of sterility and/or pyrogen testing, provided such testing is completed as soon as possible.

(b) There shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms.

(c) Any sampling and testing plans shall be described in written procedures that shall include the method of sampling and the number of units per batch to be tested; such written procedure shall be followed.

(d) Acceptance criteria for the sampling and testing conducted by the quality control unit shall be adequate to assure that batches of drug products meet each appropriate specification and appropriate statistical quality control criteria as a condition for their approval and release. The

§ 211.160 General requirements.

(a) The establishment of any specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms required by this subpart, including any change in such specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms, shall be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality control unit. The requirements in this subpart shall be followed and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified.

(b) Laboratory controls shall include the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to assure that components, drug product containers, closures, in-process materials, labeling, and drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Laboratory controls shall include:

(1) Determination of conformance to appropriate written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.

(2) Determination of conformance to written specifications and a description of sampling and testing procedures for in-process materials. Such samples shall be representative and properly identified.

statistical quality control criteria shall include appropriate acceptance levels and/or appropriate rejection levels.

(e) The accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods employed by the firm shall be established and documented. Such validation and documentation may be accomplished in accordance with § 211.194(a)(2).

(f) Drug products failing to meet established standards or specifications and any other relevant quality control criteria shall be rejected. Reprocessing may be performed. Prior to acceptance and use, reprocessed material must meet appropriate standards, specifications, and any other relevant criteria.

§ 211.166 Stability testing.

(a) There shall be a written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products. The results of such stability testing shall be used in determining appropriate storage conditions and expiration dates. The written program shall be followed and shall include:

(1) Sample size and test intervals based on statistical criteria for each attribute examined to assure valid estimates of stability;

(2) Storage conditions for samples retained for testing;

(3) Reliable, meaningful, and specific test methods;

(4) Testing of the drug product in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed;

(5) Testing of drug products for reconstitution at the time of dispensing (as directed in the labeling) as well as after they are reconstituted.

(b) An adequate number of batches of each drug product shall be tested to determine an appropriate expiration date and a record of such data shall be maintained. Accelerated studies, combined with basic stability information on the components, drug products and container-closure system,

may be used to support tentative expiration dates provided full shelf life studies are not available and are being conducted. Where data from accelerated studies are used to project a tentative expiration date that is beyond a date supported by actual shelf life studies, there must be stability studies conducted, including drug product testing at appropriate intervals, until the tentative expiration date is verified or the appropriate expiration date determined.

(c) For homeopathic drug products, the requirements of this section are as follows:

(1) There shall be a written assessment of stability based at least on testing or examination of the drug product for compatibility of the ingredients, and based on marketing experience with the drug product to indicate that there is no degradation of the product for the normal or expected period of use.

(2) Evaluation of stability shall be based on the same container-closure system in which the drug product is being marketed.

(d) Allergenic extracts that are labeled "No U.S. Standard of Potency" are exempt from the requirements of this section.

§ 211.167 Special testing requirements.

(a) For each batch of drug product purporting to be sterile and/or pyrogen-free, there shall be appropriate laboratory testing to determine conformance to such requirements. The test procedures shall be in writing and shall be followed.

(b) For each batch of ophthalmic ointment, there shall be appropriate testing to determine conformance to specifications regarding the presence of foreign particles and harsh or abrasive substances. The test procedures shall be in writing and shall be followed.

40

(b) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot or batch of drug product shall be retained and stored under conditions consistent with product labeling. The reserve sample shall be stored in the same immediate container-closure system in which the drug product is marketed or in one that has essentially the same characteristics. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary to perform all the required tests, except those for sterility and pyrogens. Reserve samples, except those drug products described in paragraph (b)(2), shall be examined visually at least once a year for evidence of deterioration unless visual examination would affect the integrity of the reserve samples. Any evidence of reserve sample deterioration shall be investigated in accordance with § 211.192. The results of the examination shall be recorded and maintained with other stability data on the drug product. Reserve samples of compressed medical gases need not be retained. The retention time is as follows:

(1) For a drug product other than those described in paragraphs (b)(2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the drug product.

(2) For a radioactive drug product, except for nonradioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:

(i) Three months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or

(ii) Six months after the expiration date of the drug product if the expiration dating period of the drug product is more than 30 days.

(3) For an OTC drug product that is exempt for bearing an expiration date under § 211.137, the reserve sample must be retained for 3 years after the lot or batch of drug product is distributed.

(c) For each batch of controlled-release dosage form, there shall be appropriate laboratory testing to determine conformance to the specifications for the rate of release of each active ingredient. The test procedures shall be in writing and shall be followed.

§ 211.170 Reserve samples.

(a) An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot in each shipment of each active ingredient shall be retained. The reserve sample consists of at least twice the quantity necessary for all tests required to determine whether the active ingredient meets its established specifications, except for sterility and pyrogen testing. The retention time is as follows:

(1) For an active ingredient in a drug product other than those described in paragraphs (a)(2) and (3) of this section, the reserve sample shall be retained for 1 year after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient.

(2) For an active ingredient in a radioactive drug product, except for nonradioactive reagent kits, the reserve sample shall be retained for:

(i) Three months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating period of the drug product is 30 days or less; or

(ii) Six months after the expiration date of the last lot of the drug product containing the active ingredient if the expiration dating period of the drug product is more than 30 days.

(3) For an active ingredient in an OTC drug product that is exempt from bearing an expiration date under § 211.137, the reserve sample shall be retained for 3 years after distribution of the last lot of the drug product containing the active ingredient.

41

§ 211.173 Laboratory animals.

Animals used in testing components, in-process materials, or drug products for compliance with established specifications shall be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for their intended use. They shall be identified, and adequate records shall be maintained showing the history of their use.

§ 211.176 Penicillin contamination.

If a reasonable possibility exists that a non-penicillin drug product has been exposed to cross-contamination with penicillin, the non-penicillin drug product shall be tested for the presence of penicillin. Such drug product shall not be marketed if detectable levels are found when tested according to procedures specified in "Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs," which is incorporated by reference. Copies are available from the Division of Research and Testing (HFD-470), Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 200 C St. S.W., Washington, DC 20204, or available for inspection at the Office of the Federal Register, 800 North Capitol Street, N.W., Suite 700, Washington, DC 20408.

NOTES

Subpart J-Records and Reports

§ 211.180 General Requirements.

(a) Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for at least 1 year after the expiration date of the batch or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under § 211.137, 3 years after distribution of the batch.

(b) Records shall be maintained for all components, drug product containers, closures, and labeling for at least 1 year after the expiration date or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under § 211.137, 3 years after distribution of the last lot of drug product incorporating the component or using the container, closure, or labeling.

(c) All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred. These records or copies thereof shall be subject to photocopying or other means of reproduction as part of such inspection. Records that can be immediately retrieved from another location by computer or other electronic means shall be considered as meeting the requirement of this paragraph.

(d) Records required under this part may be retained either as original records or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques, such as microfilming, are used, suitable reader and photocopying equipment shall be readily available.

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to

determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of every batch, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under § 211.192 for each drug product.

(f) Procedures shall be established to assure that the responsible officials of the firm, if they are not personally involved in or immediately aware of such actions, are notified in writing of any investigations conducted under §§ 211.198, 211.204, or 211.208 of these regulations, any recalls, reports of inspectional observations issued by the Food and Drug Administration, or any regulatory actions relating to good manufacturing practices brought by the Food and Drug Administration.

§ 211.182 Equipment cleaning and use log.

A written record of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use shall be included in individual equipment logs that show the date, time, product, and lot number of each batch processed. If equipment is dedicated to manufacture of one product, then individual equipment logs are not required, provided that lots or batches of such product follow in numerical order and are manufactured in numerical sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use shall be part of the batch record. The persons performing and double-checking the cleaning and maintenance shall date and sign or initial the log indicating that the work was performed. Entries in the log shall be in chronological order.

44

45

§ 211.184 Component, drug product container, closure, and labeling records.

These records shall include the following:

(a) The identity and quantity of each shipment of each lot of components, drug product containers, closures, and labeling; the name of the supplier; the supplier's lot number(s) if known; the receiving code as specified in § 211.80; and the date of receipt. The name and location of the prime manufacturer, if different from the supplier, shall be listed if known.

(b) The results of any test or examination performed (including those performed as required by § 211.82(a), § 211.84(d), or § 211.122(a)) and the conclusions derived there from.

(c) An individual inventory record of each component, drug product container, and closure and, for each component, a reconciliation of the use of each lot of such component. The inventory record shall contain sufficient information to allow determination of any batch or lot of drug product associated with the use of each component, drug product container, and closure.

(d) Documentation of the examination and review of labels and labeling for conformity with established specifications in accord with §§ 211.122(c) and 211.130(c).

(e) The disposition of rejected components, drug product containers, closure, and labeling.

§ 211.186 Master production and control records.

(a) To assure uniformity from batch to batch, master production and control records for each drug product, including each batch size thereof, shall be prepared, dated, and signed (full signature, handwritten) by one person and independently checked, dated, and signed by a second person. The preparation of master production and control

person. The preparation of master production and control records shall be described in a written procedure and such written procedure shall be followed.

(b) Master production and control records shall include:

(1) The name and strength of the product and a description of the dosage form;

(2) The name and weight or measure of each active ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the drug product; and a statement of the total weight or measure of any dosage unit;

(3) A complete list of components designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteristic;

(4) An accurate statement of the weight or measure of each component, using the same weight system (metric, avoirdupois, or apothecary) for each component. Reasonable variations may be permitted, however, in the amount of components necessary for the preparation in the dosage form, provided they are justified in the master production and control records;

(5) A statement concerning any calculated excess of component;

(6) A statement of theoretical weight or measure at appropriate phases of processing;

(7) A statement of theoretical yield, including the maximum and minimum percentages of theoretical yield beyond which investigation according to § 211.192 is required;

(8) A description of the drug product containers, closures, and packaging materials, including a specimen or copy of each label and all other labeling signed and dated by the person or persons responsible for approval of such labeling;

(9) Complete manufacturing and control instructions, sampling and testing procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

§ 211.188 Batch production and control records.

Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include:

(a) An accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed;

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

- (1) Dates;
- (2) Identity of individual major equipment and lines used;
- (3) Specific identification of each batch of component or in-process material used;
- (4) Weights and measures of components used in the course of processing;
- (5) In-process and laboratory control results;
- (6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;
- (7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;
- (8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;
- (9) Description of drug product containers and closures;
- (10) Any sampling performed;
- (11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation;
- (12) Any investigation made according to § 211.192;
- (13) Results of examinations made in accordance with § 211.134.

48

of Methods² or in other recognized standard references, or is detailed in an approved new drug application and the referenced method is not modified, a statement indicating the method and reference will suffice). The suitability of all testing methods used shall be verified under actual conditions of use.

(3) A statement of the weight or measure of sample used for each test, where appropriate.

(4) A complete record of all data secured in the course of each test, including all graphs, charts, and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific component, drug product container, closure, in-process material, or drug product, and lot tested.

(5) A record of all calculations performed in connection with the test, including units of measure, conversion factors, and equivalency factors.

(6) A statement of the results of tests and how the results compare with established standards of identity, strength, quality, and purity for the component, drug product container, closure, in-process material, or drug product tested.

(7) The initials or signature of the person who performs each test and the date(s) the tests were performed.

(8) The initials or signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

(b) Complete records shall be maintained of any modification of an established method employed in testing. Such records shall include the reason for the modification and data to verify that the modification produced results that are at least as accurate and reliable for the material being tested as the established method.

2 Copies may be obtained from: Association of Official Analytical Chemists, 2200 Wilson Blvd., Suite 400, Arlington, VA 22201-3301.

§ 211.192 Production record review.

All drug product production and control records, including those for packaging and labeling, shall be reviewed and approved by the quality control unit to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed. Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed. The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and follow-up.

§ 211.194 Laboratory records.

(a) Laboratory records shall include complete data derived from all tests necessary to assure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

(1) A description of the sample received for testing with identification of source (that is, location from where sample was obtained), quantity, lot number or other distinctive code, date sample was taken, and date sample was received for testing.

(2) A statement of each method used in the testing of the sample. The statement shall indicate the location of data that establish that the methods used in the testing of the sample meet proper standards of accuracy and reliability as applied to the product tested. (If the method employed is in the current revision of the United States Pharmacology, National Formulary, Association of Official Analytical Chemists, Book 49

(c) Complete records shall be maintained of any testing and standardization of laboratory reference standards, reagents, and standard solutions.

(d) Complete records shall be maintained of the periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices required by § 211.160(b)(4).

(e) Complete records shall be maintained of all stability testing performed in accordance with § 211.166.

§ 211.196 Distribution records.

Distribution records shall contain the name and strength of the product and description of the dosage form, name and address of the consignee, date and quantity shipped, and lot or control number of the drug product. For compressed medical gas products, distribution records are not required to contain lot or control numbers.

(Approved by the Office of Management and Budget under control number 0910-0139)

§ 211.198 Complaint files.

(a) Written procedures describing the handling of all written and oral complaints regarding a drug product shall be established and followed. Such procedures shall include provisions for review by the quality control unit, of any complaint involving the possible failure of a drug product to meet any of its specifications and, for such drug products, a determination as to the need for an investigation in accordance with § 211.192. Such procedures shall include provisions for review to determine whether the complaint represents a serious and unexpected adverse drug experience which is required to be reported to the Food and Drug Administration in accordance with § 310.305 of this chapter.

(b) A written record of each complaint shall be maintained in a file designated for drug product complaints. The file regarding such drug product complaints shall be maintained at the establishment where the drug product involved was manufactured, processed, or packed, or such file may be maintained at another facility if the written records in such files are readily available for inspection at the other facility. Written records involving a drug product shall be maintained until at least 1 year after the expiration date of the drug product, or 1 year after the date that the complaint was received, whichever is longer. In the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under § 211.137, such written records shall be maintained for 3 years after distribution of the drug product.

(1) The written record shall include the following information, where known: the name and strength of the drug product, lot number, name of complainant, nature of complaint, and reply to complainant.

(2) Where an investigation under § 211.192 is conducted, the written record shall include the findings of the investigation and follow-up. The record or copy of the record of the investigation shall be maintained at the establishment where the investigation occurred in accordance with § 211.180(c).

(3) Where an investigation under § 211.192 is not conducted, the written record shall include the reason that an investigation was found not to be necessary and the name of the responsible person making such a determination.

§ 211.204 Returned drug products.

Returned drug products shall be identified as such and held. If the conditions under which returned drug products have been held, stored, or shipped before or during their return, or if the condition of the drug product, its container, carton, or labeling, as a result of storage or shipping, casts doubt on the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product, the returned drug product shall be destroyed unless examination, testing, or other investigations prove the drug product meets appropriate standards of safety, identity, strength, quality, or purity. A drug product may be reprocessed provided the subsequent drug product meets appropriate standards, specifications, and characteristics. Records of returned drug products shall be maintained and shall include the name and label potency of the drug product dosage form, lot number (or control number or batch number), reason for the return, quantity returned, date of disposition, and ultimate disposition of the returned drug product. If the reason for a drug product being returned implicates associated batches, an appropriate investigation shall be conducted in accordance with the requirements of § 211.192. Procedures for the holding, testing, and reprocessing of returned drug products shall be in writing and shall be followed.

§ 211.208 Drug product salvaging.

Drug products that have been subjected to improper storage conditions including extremes in temperature, humidity, smoke, fumes, pressure, age, or radiation due to natural disasters, fires, accidents, or equipment failures shall not be salvaged and returned to the marketplace. Whenever there is a question whether drug products have been sub-

jected to such conditions, salvaging operations may be conducted only if there is (a) evidence from laboratory tests and assays (including animal feeding studies where applicable) that the drug products meet all applicable standards of identity, strength, quality, and purity and (b) evidence from inspection of the premises that the drug products and their associated packaging were not subjected to improper storage conditions as a result of the disaster or accident. Organoleptic examinations shall be acceptable only as supplemental evidence that the drug products meet appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Records including name, lot number, and disposition shall be maintained for drug products subject to this section.

NOTES

SICOT (Nathalie) - Le laboratoire de contrôle dans l'industrie pharmaceutique : vers l'agrément FDA ! - 99 f ; 30 cm ; (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1995).

RESUME :

Pour pénétrer le marché pharmaceutique américain, les entreprises doivent appliquer les "current Good Manufacturing Practices".

La "Food and Drug Administration", a pour rôle de vérifier la conformité des entreprises aux normes et exigences. Cette agence a un pouvoir non négligeable car elle peut exclure un produit ou une entreprise si elle estime qu'il y a déviation par rapport à la réglementation.

Aussi, l'inspection qui aboutira ou non à l'agrément par la FDA doit être soigneusement préparée. Pour cela, il existe différents moyens qui sont à la disposition des industriels qui entament une démarche vers l'agrément FDA.

MOTS-CLES :

- * Barr, laboratoires.
- * Etats-Unis.
- * FDA.
- * Industrie pharmaceutique.
- * Inspection.
- * Laboratoire de contrôle.



JURY :

Madame D. CHULIA, Professeur
Monsieur J.P. EASLY, Maître de conférences
Monsieur J. TRONCHET, Pharmacien

Président
Juge
Juge
