

Chapitre 3: Locaux et équipements

Principe

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

LOCAUX

Généralités

3.1. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.

3.2. Les locaux doivent être entretenus soigneusement; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Ils doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.3. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement des équipements.

3.4. Les locaux doivent être conçus et équipés en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

Zones de production

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

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

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

- i. le risque ne peut pas être maîtrisé de manière appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes telles que les bêta lactames) ou

iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.16. Les zones de fabrication doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles en ligne visuels sont effectués.

3.17. Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de fabrication, s'ils n'induisent pas de risque à la fabrication.

Zones de stockage

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

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de

bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

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

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

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

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

3.24. Les matières ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des locaux sûrs et sécurisés.

3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont considérés comme critiques pour la conformité des médicaments et une attention particulière doit être portée à leur stockage en lieu sûr et sécurisé.

Zones de contrôle de la qualité

3.26. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

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

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

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

Zones annexes

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

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

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

3.33. Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès

distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

EQUIPEMENTS

3.34. Les équipements de fabrication doivent être conçus, installés et entretenus en fonction de leur destination.

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

3.36. Les équipements de fabrication doivent être conçus de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Ils doivent être nettoyés selon des procédures écrites détaillées et stockés uniquement dans un état propre et sec.

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

3.38. Les équipements doivent être installés de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

3.39. Les équipements de production ne doivent présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où cela affecterait la qualité du produit et représenterait donc un risque.

3.40. Les balances et les équipements de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41. Les équipements de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doivent être étalonnés et vérifiés à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Des comptes rendus adéquats de ces contrôles doivent être conservés.

3.42. Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

3.43. Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

3.44. Les équipements défectueux doivent si possible, être retirés des zones de production et de contrôle de qualité, ou au moins clairement étiquetés comme défectueux.