

# **DOSSIER DE LOT DES PRODUITS FINIS**

## Introduction :

Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants des spécifications approuvées en vigueur figurant au dossier. La méthode d'élaboration de ces dossiers doit être de nature à éviter les erreurs de transcription. (Il est recommandé d'utiliser des copies ou des programmes informatiques validés ; la transcription des documents approuvés doit être évitée.)

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier que le matériel et la zone de Travail sont bien débarrassés de tous produits ou documents précédemment utilisés et que le Matériel est propre et adapté à l'utilisation prévue. Cette vérification doit être consignée.

## Définition :

### *Dossier de lot :*

Ensemble des documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit vrac ou de produit fini. Ces documents retracent l'historique de chaque lot de produit et toutes les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final

### *Dossier original :*

Document ou ensemble de documents servant de base au dossier de lot

### *Lot :*

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, de sorte qu'elle peut être considérée comme homogène. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final homogène. Si l'opération terminale est une stérilisation, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. Dans le cas d'une production continue, le lot doit correspondre à une fraction donnée de la production, caractérisée par son homogénéité attendue. La taille du lot peut être définie comme étant soit une quantité fixe soit la quantité produite dans un intervalle de temps donné.

### *Numéro de lot :*

Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie de façon univoque un lot sur les étiquettes, les dossiers de lot, les certificats d'analyse, etc.

### *Produit fini :*

Forme galénique finale qui a subi toutes les étapes de la fabrication, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage.

Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération définitive, après quoi ils constitueront le stock courant dans les conditions établies par le fabricant. L'évaluation des produits finis et les documents nécessaires pour la libération d'un produit pour la vente sont décrits à la section 17, « Bonnes pratiques de contrôle de la qualité ».

### *Spécifications pour les produits finis :*

Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- a) le nom approuvé du produit et, le cas échéant, le numéro de code interne ;
- b) le nom approuvé du ou des principes actifs (utiliser les dénominations communes Internationales quand elles existent)

- c) la formule du produit ou la référence correspondante
- d) une description de la forme pharmaceutique et des spécificités du conditionnement
- e) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures Correspondantes
- f) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation
- g) les conditions de stockage et les précautions éventuelles
- h) la durée de validité.

### *Dossiers de fabrication de lots :*

Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants des spécifications approuvées en vigueur figurant au dossier. La Méthode d'élaboration de ces dossiers doit être de nature à éviter les erreurs de transcription. (Il est Recommandé d'utiliser des copies ou des programmes informatiques validés ; la transcription des documents approuvés doit être évitée.)

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier que le matériel et la zone de Travail sont bien débarrassés de tous produits ou documents précédemment utilisés et que le Matériel est propre et adapté à l'utilisation prévue. Cette vérification doit être consignée.

*Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être enregistrées au fur et à mesure Des opérations, avec la date et la signature du responsable des opérations :*

- a) le nom du produit
  - b) le numéro du lot fabriqué
  - c) les date(s) et heure(s) du début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la Fabrication
  - d) le nom du responsable de chaque étape de fabrication
  - e) initiales des opérateurs responsables des différentes étapes importantes de la fabrication et, le Cas échéant, de la personne chargée de vérifier ces opérations (par exemple les pesées)
  - f) le numéro de lot et/ou numéro d'analyse et quantité de chaque matière première réellement Pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de toute matière ou tout produit récupéré ou Retraité qui a été ajouté)
  - g) toute opération de fabrication ou événement d'importance, avec indication des principaux Matériels utilisés
  - h) les contrôles pratiqués en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont Effectués, avec les résultats obtenus
  - i) les quantités de produit obtenues aux différentes étapes intermédiaires et pertinentes de la Fabrication (rendement), accompagnées d'observations ou d'explications en cas d'écart Important par rapport au rendement attendu
  - j) des notes portant sur des problèmes particuliers rencontrés, incluant les déviations par rapport
- Aux instructions de conditionnement, portant la signature de la personne qui a autorisée.

### *Dossiers de conditionnement de lots :*

Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot Fabriqué. Ce dossier doit être basé sur les éléments correspondants des instructions de Conditionnement approuvées. La méthode d'élaboration de ces dossiers doit être de nature à éviter Les erreurs de transcription (Il est recommandé d'utiliser des copies ou des programmes

Informatiques validés ; la transcription des documents approuvés doit être évitée.) , Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que le Matériel et la zone de travail sont débarrassés de tous produits conditionnés précédemment, de Documents ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues et que le matériel Est propre et prêt à être utilisé. Ces vérifications doivent être enregistrées Les informations suivantes doivent être enregistrées au fur et à mesure de l'avancement des Opérations, la date et l'identité du responsable étant clairement indiquées par une signature ou par un mot de passe électronique :

a) le nom, numéro de lot et quantité du produit en vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot

Du produit fini, la quantité prévue, la quantité réellement obtenue, avec un bilan comparatif

b) les date(s) et heure(s) des opérations de conditionnement

c) le nom du responsable des opérations de conditionnement

d) les initiales des opérateurs chargés des différentes étapes importantes

e) les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de Conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement

f) des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisés, éventuellement, instructions concernant le produit restant en attente de conditionnement ou relevé des quantités retournées au stock sans avoir été conditionnées

g) dans la mesure du possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, y compris des spécimens comportant l'approbation de l'impression et (le cas échéant) le contrôle périodique du numéro de lot, de la date de péremption et de toute surimpression Additionnelle

h) des notes portant sur des problèmes particuliers rencontrés, incluant les déviations par rapport aux instructions de conditionnement, portant la signature de la personne autorisée

i) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de Conditionnement imprimés, ainsi que des produits vrac délivrés, utilisés, détruits ou retournés Au stock et quantité de produit conditionné, de façon à permettre un bilan comparatif.

### *Procédures et enregistrements :*

Des procédures écrites doivent être établies pour les points suivants, pour lesquels il doit Également exister des enregistrements des mesures prises et, le cas échéant, des conclusions :

a) montage et validation du matériel

b) appareils d'analyse et étalonnage

c) entretien, nettoyage et désinfection

d) considérations ayant trait au personnel, y compris les qualifications, la formation, les Vêtements de travail et l'hygiène

e) surveillance de l'environnement

f) lutte contre les nuisibles

g) réclamations

h) rappels

i) retours.

La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé Doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée.

*Les enregistrements de réception doivent comporter :*

- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients
- b) le nom donné au produit dans l'établissement et/ou de son code s'il est différent de a)
- c) la date de réception
- d) le nom du fournisseur et, si possible, le nom du fabricant
- e) le numéro de lot ou de référence attribué par le fabricant
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus
- g) le numéro de lot attribué au produit après sa réception
- h) toute observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).

15.34 L'étiquetage interne, la quarantaine et le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Des procédures écrites doivent être établies pour l'échantillonnage, avec mention de la ou Des personnes autorisées à prélever les échantillons.

Les instructions d'échantillonnage doivent préciser :

- a) la méthode et le plan d'échantillonnage
- b) le matériel à utiliser
- c) les précautions à observer pour éviter de contaminer le produit échantillonné ou de détériorer sa qualité
- d) les quantités à prélever
- e) les instructions à suivre si l'échantillon doit être subdivisé
- f) le type de récipient à utiliser, et si l'échantillonnage doit se faire en conditions d'asepsie ou Non et l'étiquetage
- g) les précautions particulières à observer, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage de Substances stériles ou nocives.

Une procédure doit décrire en détail le système de numérotation des lots dont l'objectif est De permettre l'identification de chaque lot de produit intermédiaire, vrac ou fini grâce à un numéro unique

La procédure de numérotation des lots appliquée au stade de la fabrication doit correspondre À celle qui est appliquée au stade du conditionnement.

La procédure de numérotation des lots doit être conçue de façon que les mêmes numéros de Lots ne soient pas réutilisés ; cette règle s'applique aussi en cas de retraitement d'un produit. Les numéros de lot attribués doivent être immédiatement enregistrés, par exemple dans un Registre dans lequel devront être indiquées notamment la date d'attribution, l'identité du produit et

La taille du lot.

Des procédures écrites, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser, doivent être Établies pour le contrôle des matières et des produits aux différentes étapes de fabrication. Les Contrôles effectués doivent être enregistrés.

Les dossiers d'analyse doivent comporter au moins les renseignements suivants :

- a) le nom de la substance ou du produit et, le cas échéant, sa forme pharmaceutique
- b) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur
- c) une référence aux spécifications et aux méthodes d'essai applicables
- d) les résultats des essais, y compris les observations et les calculs, et références aux Spécifications applicables (limites)
- e) les date(s) et numéro(s) de référence des essais
- f) les initiales des personnes qui ont effectué les essais

- g) la date et les initiales des personnes qui ont vérifié les essais et les calculs, le cas échéant
- h) une mention indiquant clairement si le produit a été accepté ou refusé (ou toute autre décision

Concernant le produit), datée et signée par le responsable désigné.

Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies, et tout particulièrement pour la libération par une personne autorisée du produit fini destiné à la vente. La distribution de chaque lot de produit fini doit être enregistrée afin, par exemple, de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité. Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés d'un dossier

Mentionnant, selon le cas, les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

Chaque utilisation de matériel important et critique doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que les locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication. Il doit exister des procédures écrites désignant les personnes responsables de l'hygiène et

Décrivant en détails les calendriers de nettoyage, les méthodes, le matériel et les produits à utiliser ainsi que les installations et le matériel à nettoyer. Ces procédures doivent être effectivement appliquées.

### Hierarchie des documents : le « manuel qualité »

Il existe dans les entreprises une hiérarchie des documents qui peut être représentée schématiquement de la façon suivante (figure)

À la base de la pyramide, il y a toutes les procédures opérationnelles, c'est-à-dire toutes les instructions écrites et les recueils de données utilisés au niveau des Ateliers ou services ; Au niveau intermédiaire, il y a les procédures générales concernant les règles d'organisation et de travail qui peuvent être communes à plusieurs services

Au sommet enfin, se trouve un document général qui couvre tout le système d'assurance qualité de l'entreprise. Ce peut être une procédure qui décrit le mode de gestion des documents de l'entreprise d'où parfois son nom de « Procédure des procédures ». C'est de plus en plus la « manuelle qualité » de l'entreprise dont l'ISO donne la définition suivante : « Document énonçant la Politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme. »

Dans la manuelle qualité, on doit trouver, en plus de la description du système d'assurance de la qualité mis en place, une définition de la politique de la qualité de l'entreprise et un engagement de la direction à accomplir cette politique, à vérifier régulièrement l'efficacité du système et à en assurer l'amélioration en fonction des progrès de la science et de la technique. La description du mode de gestion de la documentation y a évidemment sa place.

Une manuelle qualité peut porter sur la totalité des activités de l'entreprise ou seulement une partie de celles-ci. Il peut se limiter à la maîtrise de la qualité des médicaments définie dans les dossiers d'AMM et décrire un système d'assurance qualité en ne tenant compte que des BPF. Il peut aussi, ce qui est préférable, couvrir tous les aspects de la qualité énumérés pages, en prenant comme références complémentaires pour sa rédaction, les guides de gestion de la qualité publiés par l'Organisation Internationale de standardisation dans la série des normes ISO 9000.

Le mode d'identification de chaque document de l'entreprise doit être tel qu'il permette de le situer dans la hiérarchie documentaire et même, si possible, de le