



AGENCE DES NORMES ET DE LA QUALITE®
STANDARDS AND QUALITY AGENCY®

PROJET DE NORME CAMEROUNAISE PNC 3067 : 2026 - CT 44

2026

www.anor.cm

MEDECINE TRADITIONNELLE AFRICAINNE - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent document, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

PROJET DE NORME CAMEROUNAISE

ENQUETE PUBLIQUE N° : 19

Durée de l'enquête Du 21/09/2026 Au 19/10/2026

Edition et diffusion par l'Agence des Normes et de la Qualité
B.P.: 14966 Yaoundé – CAMEROUN – Tél: 6992 257 777 /Fax.: (237) 222 22 64 96
E-mail : enquetepublique@anor.cm – www.anor.cm/enquetes-publiques

ANOR®

DN-R2/PR-01/ENR-02
16/12/2015

Médecine traditionnelle africaine — Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à base de plantes



No. de référence ARS 951:2016(F)
ICS 11.120.10

Table des matières

1	Domaine d'application	1
2	Références normatives	1
3	Définitions et abréviations	1
4	Assurance-qualité dans la fabrication de médicaments à base de plantes	3
5	Bonne fabrication de médicaments à base de plantes	4
6	Hygiène et propreté	6
7	Qualification et validation	6
8	Réclamations	7
9	Rappel des produits	7
10	Fabrication et analyse en sous-traitance	8
11	Auto-inspection	8
12	Personnel	10
13	Formation	10
14	Hygiène personnelle et santé	11
14.1	Etat de santé	11
14.2	Maladies et blessures	11
14.3	Propreté personnelle	11
14.4	Comportement personnel	11
14.5	Visiteurs	12
15	Locaux	12
15.1	Généralités	12
15.2	Zones annexes	12
15.3	Zones de stockage	13
15.4	Zones de pesage	14
15.5	Zones de production	14
16	Matériel	15
17	Matières	15
17.1	Généralités	15
17.2	Echantillons et substances de référence	16
17.3	Déchets	16
18	Documentation	16
18.1	Généralités	16
18.2	Étiquettes	17
18.3	Modes opératoire normalisés (MON) et méthodes d'enregistrement	17
18.4	Spécifications	20
18.5	Produits finis à base de plantes	21
18.6	Préparations à base de plantes	22
18.7	Instructions de traitement	22
19	Bonnes pratiques au cours de la production	22
19.1	Généralités	22
19.2	Choix de la première étape de production établie dans les présentes directives	23
19.3	Aspects généraux	23
19.4	Mélange des lots et des plantes	24
20	Bonnes pratiques relatives au contrôle de la qualité	24
20.1	Généralités	24
20.2	Échantillonnage	24
20.3	Essai	25
20.4	Études de stabilité	26
20.5	Matériaux d'emballage et étiquetage	26
	Bibliographie	29

Avant-propos

L'Organisation africaine de normalisation (ARSO) est une organisation intergouvernementale africaine mise en place par la Commission économique des Nations Unies pour l'Afrique (CEA) et l'ancienne Organisation de l'unité africaine (OUA), actuellement l'Union africaine (UA). Un des mandats fondamentaux de l'ARSO est d'élaborer et harmoniser les normes africaines (ARS) dans le but de renforcer la capacité commerciale intra-africaine, augmenter la compétitivité des produits et des services de l'Afrique au niveau mondial et améliorer le bien-être des communautés africaines. Les travaux de préparation des normes africaines sont normalement faits par les comités techniques de l'ARSO. Chaque Etat membre intéressé par un sujet pour lequel un comité technique a été établi a le droit d'être représenté dans ce comité. Les organisations internationales, les communautés économiques régionales (CER), les organisations gouvernementales et non-gouvernementales, en liaison avec l'ARSO, participent aussi à ces travaux.

Les normes de l'ARSO sont préparées conformément aux règles établies dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les normes ARSO. Les projets de normes ARSO adoptés par les comités techniques sont soumis aux organismes membres pour vote. Leur publication comme normes ARSO requiert l'approbation d'au moins 75% des organismes membres qui votent.

L'Organisation africaine de normalisation attire l'attention particulière sur le fait que quelques éléments de ce document peuvent faire l'objet de droits de propriété industrielle. L'ARSO n'est tenue d'identifier aucun de ces droits.

La présente norme a été élaborée par le Comité technique d'harmonisation de l'ARSO chargé de la Médecine traditionnelle africaine (CTH 13 de l'ARSO)

© L'Organisation africaine de normalisation 2016 — Tous droits réservés*

Secrétariat central de l'ARSO
International House 3rd Floor
P. O. Box 57363 — 00200 City Square
NAIROBI, KENYA

Tel. +254-20-2224561, +254-20-3311641, +254-20-3311608

E-mail : arso@arso-aran.org
Web : www.arso-aran.org

* © 2016 ARSO — All rights of exploitation reserved worldwide for African Member States' NSBs.

Notice de droit d'auteur

Le présent document publié par l'ARSO est protégé par les droits d'auteur de l'ARSO. Bien que la reproduction de ce document par ceux qui participent au processus d'élaboration des normes ARSO soit permise sans permission préalable de la part de l'ARSO, ni ce document ni un extrait de ce document ne peut être reproduit, enregistré ou transmis sous toute forme pour une raison ou une autre sans la permission préalable à l'écrit de la part de l'ARSO.

Les demandes d'autorisation de reproduction de ce document à des fins commerciales doivent être envoyées à l'adresse ci-dessous ou à l'organisme membre de l'ARSO dans le pays du demandeur.

© L'Organisation africaine de normalisation 2016 — Tous droits réservés

Secrétariat central de l'ARSO
International House 3rd Floor
P.O. Box 57363 — 00200 City Square
NAIROBI, KENYA

Tel : +254-20-2224561, +254-20-3311641, +254-20-3311608

E-mail : arso@arso-oran.org
Web : www.arso-oran.org

Toute reproduction à des fins commerciales peut être soumise au paiement de droits ou à un contrat de licence. Les contrevenants pourront être poursuivis.

Introduction

Contrairement aux produits pharmaceutiques conventionnels qui sont normalement produits à base de matières synthétiques au moyen des techniques et procédés de production reproductibles, les médicaments à base de plantes sont préparés à partir des matières d'origine végétale, qui sont souvent issues des sources géographiques et/ou commerciales variées. Par conséquent, il n'est pas toujours possible d'établir les conditions dans lesquelles ils ont produits. En plus, ils peuvent varier en ce qui concerne leur composition et leurs propriétés. De plus, les procédés et techniques utilisés dans la fabrication et le contrôle de qualité des médicaments à base de plantes sont souvent différents de ceux utilisés dans la fabrication de produits pharmaceutiques conventionnels.

Avec l'augmentation constante de l'utilisation de médicaments à base de plantes au niveau mondial et l'expansion rapide du marché mondial, la salubrité et la qualité des matières végétales et des produits finis à base de plantes sont au centre des préoccupations des autorités chargées de la santé, des industries pharmaceutiques et du public. La salubrité et l'efficacité des médicaments à base de plantes dépendent largement de leur qualité. Les exigences et les méthodes de contrôle des produits finis à base de plantes, en particulier celles des produits à base de plantes combinées/mélangées, sont de loin plus complexes que celles des médicaments chimiques. La qualité des produits finis à base de plantes est aussi influencée par la qualité des matières premières utilisées.

À la suite de la complexité inhérente des plantes médicinales cultivées naturellement et la nature souvent variable des plantes cultivées, les exemples de contamination due aux plantes médicinales et /ou aux parties végétales et le nombre et la petite quantité d'ingrédients actifs définis, la production et le traitement primaire ont une influence directe sur la qualité des médicaments à base de plantes. Le processus de fabrication est l'une des étapes clés où un contrôle de qualité est nécessaire pour garantir la qualité de médicaments, y compris les médicaments à base de plantes. Pour cette raison, l'application des BPF dans la fabrication de médicaments à base de plantes est un outil essentiel pour assurer leur qualité (OMS, 2007).

On reconnaît que beaucoup de fabricants de médicaments traditionnels se classent dans la catégorie de petites et moyennes entreprises (PME) ayant des installations de fabrications relativement non sophistiquées. Les présentes directives s'appliquent aux PME à un degré proportionnel qui doit tenir compte des capacités budgétaires et du besoin d'éviter un fardeau économique et administratif non nécessaire tout en voulant assurer la salubrité, l'efficacité et la qualité des produits médicinaux à base de plantes médicinales.

ENQUÊTE PUBLIQUE N° 19

Médecine traditionnelle africaine — Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à base de plantes

1 Domaine d'application

La présente norme africaine établit les bonnes pratiques de fabrication qui visent à assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments à base de plantes destinés à la consommation humaine.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence (y compris tout amendement) s'applique.

ARS 53 *Principes généraux d'hygiène alimentaire — Code d'usages*

ARS 56, *Aliments pré-emballés — Etiquetage*

ARS 950, *Médecine traditionnelle africaine — Glossaire*

3 Définitions et abréviations

Aux fins de la présente norme, les définitions contenues dans la norme ARS 950 et les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 médicament

toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou toute substance ou combinaison de substances pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical (CE, 2001)

3.2 Phytothérapeute

un praticien de la médecine traditionnelle dont la spécialisation se base sur l'utilisation de plantes pour traiter des affections et des maladies. Il peut avoir des connaissances en matière d'efficacité, d'innocuité, de dosage et de mélange des plantes.

3.3 médicament à base de plantes

tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes (CE, 2001)

NOTE Les médicaments à base de plantes peuvent comprendre des substances végétales naturelles comme les graines, les baies, les racines, les feuilles, les écorces ou les fleurs présentées comme plantes, matières végétales, préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes (OMS, 2007).

3.4 plante médicinale

une plante sauvage ou cultivée utilisée à des fins médicinales

3.5 plantes

une plante dont la valeur repose sur sa saveur, son arôme ou autres qualités. Les plantes ont plusieurs usages dont l'usage culinaire et médical. L'usage général varie entre les plantes culinaires et les plantes

médicinales. In Les plantes médicinales comprennent des matières brutes qui pourraient être issues de lichen, d'algues, de champignons ou de plantes supérieures comme les feuilles, les fleurs, les fruits, les organes de fructification, les graines, les tiges, le bois, les écorces, les racines, les rhizomes ou d'autres parties, qui peuvent être entières, fragmentées ou poudreuses (OMS, 2007).

3.6

substances végétales

l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur). (CE, 2001)

3.7

préparations à base de plantes

les préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités (CE, 2001). Elles comprennent également des préparations obtenues par macération ou chauffage de matières végétales dans des boissons alcoolisées et/ou le miel, ou dans les autres matières (OMS, 2007).

3.8

produits finis à base de plantes

ils consistent en préparations obtenues à l'aide d'une ou plusieurs plantes

NOTE Si on utilise plus d'une plante, on peut parler de « mélange à base de plantes ». Les produits finis à base de plantes et les mélanges à base de plantes peuvent contenir, en outre les principes actifs, des excipients. Toutefois, si l'on a associé des principes actifs chimiquement définis, notamment des composés synthétiques et/ou des constituants chimiquement définis, isolés de plantes, ces produits ne sont pas considérés comme médicaments à base de plantes (OMS, 2007)

3.9

Qualité

aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (ISO 9000, 2005)

NOTE 1 Le terme "qualité" peut être utilisé avec des qualificatifs tels que « médiocre, bon ou excellent ».

NOTE 2 "Intrinsèque", par opposition à "attribuée", signifie présent dans quelque chose, notamment en tant que caractéristique permanente.

3.10

contamination

Introduction involontaire d'impuretés chimiques ou microbiologiques ou de matières étrangères, dans ou sur une matière première ou un produit intermédiaire au cours de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement ou du reconditionnement, du stockage ou du transport

3.11

contamination croisée

la contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou du produit fini par une autre matière première ou un autre produit au cours de la production

3.12

plante aromatique

une plante sauvage ou cultivée qui a un arôme typique, peut être utilisée à des fins médicales ou cosmétiques

3.13

excipient

tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matières d'emballage (CE, 2001)

3.14**marqueurs**

constituants chimiquement définis d'une matière végétale utilisés à des fins de contrôle. Ils peuvent contribuer à son efficacité clinique ou pas. Lorsqu'ils contribuent à l'efficacité clinique, néanmoins, les preuves qu'ils sont seulement responsables de l'efficacité clinique peuvent être disponibles ou pas. Les marqueurs sont généralement utilisés lorsque les constituants de l'activité thérapeutique connue ne sont pas connus ou ne sont pas clairement identifiés dans le produit fini (OMS, 2007).

3.15**plante médicinale**

une plante (sauvage ou cultivée) utilisée à des fins médicinales (OMS, 1996)

3.16**activité thérapeutique**

Par activité thérapeutique, on entend la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies physiques et psychiques, l'amélioration d'états pathologiques, ainsi que le changement bénéfique d'un état physique et psychique (OMS, 2000)

3.17**principe actif**

matière(s) végétale(s) ou préparation(s) à base de plantes sera/seront considérée(s) comme principe(s) actif(s) d'un médicament à base de plantes. Toutefois, quand les constituants ayant des activités thérapeutiques connues sont connus, les principes actifs doivent être normalisés pour contenir une quantité définie de ce(s) constituant(s) (OMS, 2000).

3.18**mélange**

le procédé de combiner les matières ou les différents lots pour produire un produit homogène intermédiaire ou fini (OMS, 2007)

3.19**composants ayant une activité thérapeutique connue**

substances ou groupes de substances qui sont chimiquement définies et connues capables de contribuer à l'activité thérapeutique d'une matière végétale ou d'une préparation (OMS, 2000)

4 Assurance-qualité dans la fabrication de médicaments à base de plantes

4.1 L'assurance de la qualité est l'ensemble d'arrangements faits dans le but de garantir que les produits à base de plantes soient de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de qualité de la qualité comprend donc les BPF et les autres facteurs, dont ceux en dehors du domaine d'application de la présente norme comme la conception et la fabrication du produit.

4.2 Le système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication de produits à base de plantes doit être de manière que :

- (a) les produits soient conçus et élaborés de manière qui tient compte des exigences relatives aux BPF applicables ;
- (b) les opérations de production et de contrôle soient clairement précisées par écrit et les exigences relatives aux BPF soient adoptées ;
- (c) les responsabilités de gestion soient clairement précisées dans les descriptions de tâches ;
- (d) les arrangements soient pris en ce qui concerne la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et les matériaux de conditionnement ;
- (e) tous les contrôles nécessaires soient faits sur les matières premières, les produits intermédiaires, et les produits en vrac et les autres contrôles au cours de la fabrication, de calibrage et de validations soient faits ;

- (f) le produit fini doit convenablement être traité et vérifié conformément aux procédures définies ;
- (g) les produits ne soient pas vendus ou délivrés avant que les personnes compétentes aient certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences établies par les autorités chargées de la commercialisation et aux autres règlements pertinents à la production, au contrôle et à la mise en vente des produits à base de plantes ;
- (h) Les arrangements satisfaisants existent pour garantir, autant que possible, que les produits à base de plantes soient stockés par le fabricant, distribués et manipulés de façon à maintenir leur qualité pendant toute la durée de conservation ;
- (i) qu'il y ait une procédure d'auto-inspection et /ou de contrôle de la qualité qui évalue l'efficacité et l'applicabilité du système de contrôle de la qualité ;
- (j) les écarts fassent l'objet de rapport, d'investigation et soient enregistrés ;
- (k) qu'il y ait un système interne pour approuver les changements qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits ;
- (l) des évaluations régulières de qualité des produits à base de plantes soient faites dans le but de vérifier la consistance du processus et garantir des améliorations continues.

4.3 Le fabricant doit assumer la responsabilité de la qualité des produits à base de plantes pour s'assurer qu'ils sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, se conformer aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et ne pas exposer les patients au risque dû à l'insalubrité, à la mauvaise qualité ou à l'inefficacité de produits à base de plantes. Atteindre cet objectif en matière de la qualité est la responsabilité de la direction et il faut la participation et l'engagement du personnel dans plusieurs services et à tous les niveaux de l'entreprise, des fournisseurs et les distributeurs de l'entreprise. Pour atteindre cet objectif de façon sûre, il doit y avoir un système d'assurance de la qualité complet, conçu et mis en œuvre convenablement et comprenant, entre autres, les BPF et le contrôle de la qualité. Ce système doit être complètement documenté et son efficacité contrôlée. Tous les composants du système d'assurance de la qualité doivent avoir un personnel suffisant et compétent, et doit avoir des lieux, équipements et installations convenables et suffisants.

NOTE Le système de l'assurance de la qualité adopté doit tenir compte de l'échelle des opérations de l'entreprise, de risques typiques impliqués et les infrastructures du pays.

5 Bonne fabrication de médicaments à base de plantes

5.1 Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF sont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique du produit. De tels risques sont notamment de deux

sortes : la contamination croisée (en particulier de contaminants inattendus) et les confusions causées, par exemple, par l'utilisation de fausses étiquettes mis sur les récipients. Le respect de BPF signifie que :

- (a) tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré qu'il est capable de produire de manière répétée des produits pharmaceutiques de la qualité voulue et répondant à leurs spécifications ;
- (b) la qualification et la validation /revue annuelle du produit sont réalisées ;
- (c) tous les moyens nécessaires sont fournis, y compris :
 - (i) un personnel compétent ;

- (ii) des locaux corrects et suffisamment grands ;
 - (iii) des équipements et des outils adéquats ;
 - (iv) des matières, des récipients et des étiquettes appropriés ;
 - (v) des procédures et instructions approuvées ;
 - (vi) des moyens de stockage et de transport appropriés ;
 - (vii) le personnel, les laboratoires et le matériel approprié pour procéder aux contrôles en cours de fabrication ;
- (d) les instructions et les procédures sont rédigées dans un style clair et sans ambiguïté, et sont bien adaptées aux installations fournies ;
- (e) les opérateurs sont formés pour mettre en œuvre les procédures correctement ;
- (f) les relevés sont établis (manuellement et /ou par des enregistreurs) pendant la fabrication pour prouver que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions ont bien été suivies et que le produit est qualitativement et quantitativement conforme aux attentes ; tout écart significatif est enregistré de façon détaillée et fait l'objet d'investigation ;
- (g) les dossiers de fabrication et de distribution, qui permettent de retracer l'historique complet d'un lot, sont établis de façon claire et sont disponibles pour consultation ;
- (h) les conditions de stockage et de distribution des produits réduisent au maximum les risques d'affecter leur qualité ;
- (i) il existe un système permettant de rappeler tout lot de produit se trouvant dans le circuit de vente ou de distribution ;
- (j) les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de qualité sont recherchées et les mesures appropriées sont prises pour le produit et pour éviter la réapparition de ces défauts.

5.2 La culture et la récolte de plantes médicinales, comme matières premières de médicaments à base de plantes, sont traités dans la norme ARS 952. La première étape importante de leur production, où l'application des BPF commence, doit être clairement définie. Cela est d'une importance capitale pour les produits qui consistent uniquement en matières végétales concassées ou pulvérisées.

5.3 Traitement primaire

5.3.1 Triage

Toutes les matières végétales médicinales doivent être inspectées pendant les diverses étapes du traitement primaires et tout produit de qualité inférieure ou toute matière étrangère doit être éliminé mécaniquement ou manuellement. Il s'agit par exemple de matières décolorées, moisies ou endommagées ainsi que la terre, les cailloux et autres matières étrangères.

5.3.2 Nettoyage

Le nettoyage de toutes les matières végétales médicinales doit être fait convenablement en utilisant l'eau propre exempte de contaminants microbiens et chimiques.

5.3.3 Séchage au besoin

- (i) Les matières récoltées doivent être déballées dès que possible à leur arrivée sur lieu de séchage. Dans certains cas, les matières végétales ne doivent pas être laissées pendant longtemps au soleil et doivent être protégées contre l'humidité excessive.

- (ii) Les bâtiments utilisés pour sécher les matières végétales récoltées doivent être bien aérées et ne doivent pas être utilisées pour mener d'autres activités.
- (iii) Les bâtiments doivent être construits de façon à protéger les matières végétales récoltées contre les oiseaux, les insectes et les animaux.
- (iv) Les claies doivent être tenues propres et en bon état.
- (v) Les matières végétales récoltées doivent être étalées en fines couches sur des claies grillagées placées à une certaine distance du sol afin d'assurer une bonne circulation de l'air, et mélangées de temps en autre pour assurer un séchage uniforme et empêcher la décomposition.
- (vi) Le séchage sur le sol et au soleil est déconseillé.
- (vii) Les matières récoltées doivent être inspectées pour éliminer les matières décolorées, moisies et endommagées ainsi que les particules de terre, les cailloux et autres matières étrangères.

5.3.4 Stockage

- (i) Les matières séchées doivent être emballées dans des récipients propres appropriés. Les contenants réutilisables doivent être bien nettoyés avant leur utilisation.
- (ii) Les contenants doivent être stockés dans un endroit propre sec à distance du sol, exempt de ravageurs et inaccessibles aux animaux.
- (iii) Les matières séchées emballées doivent être stockées dans un bâtiment sec, bien aéré, et subissant peu de variations de température diurne avec une bonne aération. Les ouvertures (portes et fenêtres) doivent être protégées par des écrans grillagés pour éviter des ravageurs et tous les autres animaux.
- (iv) Il est recommandé de stocker les matières végétales séchées et conditionnées dans un bâtiment ayant un plancher en béton ; sur des palettes ; loin des murs ; à l'écart des autres matières.

6 Hygiène et propreté

6.1 Selon leur origine, les matières végétales peuvent contenir des contaminants microbiens. De plus, les produits à base de plantes peuvent, au cours de la récolte et du traitement, être sujettes à la contamination microbienne. Pour éviter les altérations et réduire la contamination en général, un haut niveau d'hygiène et propreté pendant la fabrication est nécessaire.

6.2 L'approvisionnement en eau à l'unité de fabrication doit être contrôlé et l'eau traitée convenablement pour garantir une qualité constante.

6.3 Les déchets en provenance de l'unité de fabrication doivent être éliminés régulièrement afin de maintenir un haut niveau d'hygiène dans la zone de fabrication. Des poubelles clairement marquées doivent être disponibles, vidées et nettoyées au besoin, mais chaque jour au moins.

6.4 Les exigences appropriées de la norme ARS 53 doivent être respectées dans les opérations de traitement et de fabrication des médicaments à base de plantes.

7 Qualification et validation

7.1 La qualification des équipements de base, la validation des procédés et le contrôle des changements sont particulièrement importants dans la production de médicaments à base de plantes avec des constituants actifs thérapeutiquement inconnus. Dans ce cas, la reproductibilité des procédés de production est le principal moyen pour garantir une qualité constante, l'efficacité et l'innocuité entre les lots.

7.2 Une procédure écrite doit préciser les étapes et les facteurs importants du procédé (par exemple le temps d'extraction, la température et la pureté des solvants) et les critères d'acceptation, ainsi que le type de validation à faire (par exemple rétrospective, prospective ou concomitante) et le nombre de procédés à effectuer.

7.3 Un système officiel de contrôle des changements devrait être mis en place pour évaluer les effets potentiels de tout changement sur la qualité des médicaments à base de plantes, en particulier le contenu des ingrédients actifs. Le jugement scientifique devrait être utilisé pour déterminer quelles études supplémentaires de test et de validation sont appropriées pour justifier un changement dans un processus validé.

8 Réclamations

8.1 La personne chargée de traiter les réclamations et de décider des mesures à prendre doit avoir une formation appropriée et /ou l'expérience dans les domaines spécifiques de contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes.

8.2 Il y a en principe deux types de réclamations : la réclamation concernant la qualité des produits et les effets indésirables.

8.3 Le premier type de réclamations peut être dû aux problèmes comme une fausse fabrication, des défauts ou la détérioration des produits ainsi que l'adulteration de matières végétales en ce qui concerne les médicaments à base de plantes. Ces réclamations doivent être enregistrées en détail et les causes doivent faire l'objet d'investigation (par exemple en faisant une comparaison avec les échantillons de référence du même lot). Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les mesures à prendre.

8.4 Pour traiter le second type de réclamations, des rapports sur tout effet indésirable doivent être consignés dans un registre différent conformément aux exigences nationales et internationales. Une investigation doit être menée pour trouver si l'effet indésirable est dû au problème lié à la qualité et si les effets indésirables ont fait l'objet de rapports dans la littérature ou s'il s'agit d'une nouvelle observation. Dans les deux cas, les dossiers de réclamations doivent être revus régulièrement pour détecter tout problème spécifique ou récurrent qui nécessite une attention particulière et un rappel possible des produits sur le marché. (OMS, 2004) traite les questions spécifiques en relation avec les effets indésirables suivant un traitement au moyen des médicaments à base de plantes.

8.5 L'autorité chargée de l'octroi des licences doit être informée de toute réclamation qui peut conduire à un rappel du produit ou à sa restriction en ce qui concerne son approvisionnement et les dossiers doivent être disponibles pour inspection.

9 Rappel des produits

9.1 Un système de rappel des produits doit exister, de façon à pouvoir retirer rapidement et efficacement du marché tout produit défectueux ou suspecté de l'être.

9.2 La personne autorisée doit être responsable de l'exécution et de la coordination des rappels. Elle doit pouvoir disposer d'un personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié.

9.3 Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, et régulièrement revues et mises à jour. Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement jusqu'au niveau voulu de la chaîne de distribution.

9.4 Les procédures écrites doivent comprendre une instruction précisant que les produits rappelés doivent être stockés en un lieu séparé et sûr dans l'attente d'une décision sur leur sort.

9.5 Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels un produit donné a été distribué doivent être rapidement informées s'il est envisagé de rappeler ce produit en raison d'anomalies confirmées ou suspectées.

9.6 Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition de la personne autorisée et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs en direct (y compris pour les produits exportés, les personnes ayant reçu des produits pour essais cliniques et des échantillons médicaux), de façon à permettre un rappel efficace.

9.7 Le déroulement du rappel doit être suivi et consigné. Les dossiers doivent indiquer le sort du produit. Un rapport final doit être établi, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

9.8 L'efficacité des mesures prévues en cas de rappel doit être testée et réévaluée de temps en temps.

10 Fabrication et analyse en sous-traitance

10.1 Un partenaire contractuel doit avoir des locaux et des équipements appropriés pour la production de médicaments à base de plantes conformément aux BPF. Des méthodes validées doivent être appliquées pour nettoyer soigneusement les équipements et les locaux avant de les utiliser pour produire différents produits à base de plantes, alimentaires ou cosmétiques. Dans le cas des matières premières utilisées pour la production alimentaire, il est réaliste d'exiger que les départements de fabrication soient séparés de ceux où les matières premières végétales seront coupées ou pulvérisées pour préparer des médicaments.

10.2 Les aspects techniques du contrat doivent être élaborés par des personnes compétentes en matière de médicaments à base de plantes, y compris leurs tests de production et de contrôle de la qualité.

11 Auto-inspection

11.1 Principe

L'objet de l'auto-inspection est d'évaluer le respect des BPF par le fabricant dans tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection doit être conçu de façon à pouvoir découvrir toute faiblesse éventuelle dans la mise en œuvre des BPF et à recommander les mesures correctives nécessaires. Des auto-inspections doivent être pratiquées de façon régulière et peuvent aussi être décidées dans des circonstances particulières, par exemple en cas de rappel, lorsque des produits sont refusés de façon répétée ou lors de l'annonce d'une inspection par les autorités sanitaires. Toutes les mesures correctives recommandées doivent être appliquées dans les délais précisés. La procédure d'auto-inspection doit être documentée et faire l'objet d'un programme de suivi efficace.

11.2 Points à inclure dans les auto-inspections

Des instructions écrites concernant l'auto-inspection doivent être établies de façon à constituer un ensemble harmonisé d'exigences minimales. Ces instructions peuvent inclure des questionnaires couvrant au moins les aspects ci-après des exigences des BPF :

- (a) le personnel ;
- (b) les locaux, y compris les installations destinées au personnel ;
- (c) l'entretien des bâtiments et des équipements ;
- (d) le stockage des matières premières et des produits finis ;
- (e) les équipements ;
- (f) la production et les contrôles en cours de fabrication ;
- (g) le contrôle de la qualité ;

- (h) la documentation ;
- (i) l'hygiène et la propreté ;
- (j) les programmes de validation et de évaluation;
- (k) l'étalonnage des instruments ou des systèmes de mesure ;
- (l) les procédures de rappel ;
- (m) le traitement des réclamations ;
- (n) la maîtrise des étiquettes ;
- (o) les résultats des auto-inspections antérieures et des mesures correctives décidées.

11.3 Equipe d'auto-inspection

La direction de l'entreprise doit désigner une équipe d'auto-inspection constituée d'experts dans leurs domaines respectifs connaissant bien les BPF. Au moins un des membres de l'équipe d'auto-inspection doit avoir des connaissances approfondies de médicaments à base de plantes.

11.4 Fréquence des auto-inspections

La fréquence avec laquelle les auto-inspections sont conduites peut varier selon les besoins de l'entreprise, mais il est préférable qu'elle soit au moins annuelle. La fréquence doit être indiquée dans la procédure.

11.5 Equipe d'auto-inspection

Un rapport d'auto-inspection doit être rédigé à la fin de chaque auto-inspection. Ce rapport doit comprendre :

- (a) les résultats de l'auto-inspection ;
- (b) l'évaluation des résultats et les conclusions ;
- (c) les mesures correctives recommandées.

11.6 Suivi

Un programme de suivi approprié doit être mis en place. La direction de l'entreprise doit évaluer et le rapport d'auto-inspection et les mesures correctives lorsqu'elles sont requises.

11.7 Audit qualité

Il peut être utile de compléter les auto-inspections par un audit de qualité. Un audit qualité consiste en un examen et une évaluation de tout le système de qualité ou de ses composants dans le but particulier de l'améliorer. Il est habituellement effectué par des spécialistes extérieurs ou indépendants ou par une équipe désignée par la direction à cet effet. De tels audits peuvent aussi porter sur les fournisseurs et les sous-traitants.

11.8 Audit et approbation des fournisseurs

11.8.1 La personne chargée du contrôle de la qualité doit, en accord avec les autres services concernés, assumer la responsabilité d'approuver les fournisseurs capables d'assurer un approvisionnement fiable en matières premières et matériaux de conditionnement conformes aux spécifications établies.

11.8.2 Avant d'être approuvés et de figurer sur la liste des fournisseurs approuvés ou dans les spécifications, les fournisseurs doivent être évalués. Cette évaluation doit tenir compte de l'historique des fournisseurs et de la nature des produits et matériaux devant être fournis. Si un audit doit être

effectué, il devra déterminer la capacité du fournisseur à respecter les dispositions des normes des BPF.

12 Personnel

12.1 La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication et du contrôle des produits pharmaceutiques ou de leurs principes actifs reposent sur les personnes. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour réaliser toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement définies et comprises par les personnes concernées et mises par écrit.

12.2 Le fabricant doit disposer d'un nombre suffisant de personnel ayant des qualifications et expérience pratique nécessaires. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit être de nature à entraîner aucun risque pour la qualité.

12.3 Tout le personnel qui occupe des postes à responsabilité doit avoir ses tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites et il doit être investi de l'autorité nécessaire pour exercer ces responsabilités. Leurs tâches peuvent être déléguées à des adjoints désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit y avoir de lacunes ou de chevauchements inexpliqués dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF. Le fabricant doit définir les personnes clés faisant partie de l'organigramme de l'entreprise.

12.4 Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes des BPF qui les concernent et doivent recevoir une formation initiale et continue, incluant des instructions d'hygiène, en rapport avec leurs besoins. Tous doivent avoir à cœur et de bonne volonté d'atteindre et de maintenir un haut niveau de qualité dans l'entreprise.

12.5 Des mesures doivent être prises pour empêcher les personnes non-autorisées de pénétrer dans les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité. Les membres du personnel qui ne travaillent pas dans ces zones ne doivent pas les utiliser comme lieux de passage.

12.6 La mise sur le marché des médicaments à base de plantes doit être autorisée par une personne qui a reçu une formation dans des domaines spécifiques de traitement et de contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes, des préparations à base de plantes et des produits finis à base de plantes.

12.7 Le personnel chargé de la production et du contrôle de la qualité de médicaments à base de plantes doit avoir reçu une formation en matière de questions spécifiques en matière de médicaments à base de plantes.

13 Formation

13.1 Le personnel doit avoir une formation adéquate dans les domaines appropriés comme la technologie pharmaceutique, la taxonomie botanique, la photochimie, la pharmacognosie, l'hygiène, la microbiologie et les domaines connexes (comme l'utilisation traditionnelle des médicaments à base de plantes).

13.2 En plus de la formation de base sur la théorie et la pratique des BPF, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent bénéficier d'une formation appropriée aux responsabilités qui leur sont assignées. Une formation continue doit être offerte, et son efficacité pratique doit être périodiquement évaluée. Les programmes de formation approuvés doivent exister. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés.

13.3 Les membres du personnel qui travaillent dans des zones où ils courent le risque de contamination, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où on manipule des substances très actives toxiques, infectieuses ou sensibilisantes, doivent recevoir une formation spéciale.

13.4 Le concept d'assurance de la qualité et toutes les mesures qui aident à sa compréhension et à son application doivent être discutés en détail au cours des séances de formation.

13.5 Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, entrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère inévitable, ils doivent recevoir préalablement une information appropriée (en particulier au sujet de l'hygiène corporelle) ainsi que les vêtements protecteurs prévus. Ces personnes doivent être alors surveillées de près.

13.6 Les consultants et le personnel contractuel doivent être qualifiés pour les services qu'ils offrent. Ceci doit être démontré par les éléments des dossiers de formation.

14 Hygiène personnelle et santé

14.1 Etat de santé

- (i) Tous les membres du personnel dont on sait ou on présume qu'ils sont atteints ou porteurs d'une maladie ou affection susceptible d'être transmise par le biais des matières végétales médicinales ne doivent pas être autorisés à entrer dans les zones de récolte, de production ou de traitement si leur présence risque d'entraîner une contamination des matières végétales médicinales.
- (ii) En cas d'indication clinique ou épidémiologique, on soumettra le personnel à un examen médical.

14.2 Maladies et blessures

- (i) Tous les membres du personnel présentant des plaies ouvertes, des inflammations ou des maladies de peau doivent être temporairement exclus du travail ou priés de porter un vêtement protecteur et des gants jusqu'à guérison complète.
- (ii) Les personnes souffrant de maladies transmissibles par voie aérienne ou alimentaire, comme la dysenterie et la diarrhée, doivent être temporairement exclues du travail dans l'ensemble des zones de production et de traitement, conformément à la réglementation locale et/ou nationale.
- (iii) Les affections qui doivent être signalées au personnel d'encadrement en vue d'une décision quant à un examen médical et/ou une éventuelle exclusion de la manipulation des matières végétales médicinales comprennent : l'ictère, la diarrhée, les vomissements, la fièvre, l'angine avec fièvre, les lésions visiblement infectées (furuncles, coupures, etc.) et l'écoulement auriculaire, nasal ou oculaire.

14.3 Propreté personnelle

14.3.1 Les personnes chargées de la manipulation des matières végétales médicinales, les préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes devront observer un niveau élevé de propreté personnelle et si nécessaire porter un vêtement protecteur et des gants, une coiffe et des chaussures. Ces membres du personnel ne doivent pas travailler s'ils sont atteints de maladies infectieuses ou des maladies cutanées. Des procédures écrites donnant la liste des exigences de base d'hygiène doivent être disponibles.

14.3.2 Les membres du personnel doivent être protégés de tout contact avec les produits toxiques irritants et avec les matières végétales potentiellement allergènes au moyen de vêtements protecteurs. Ils doivent porter des gants, des casquettes, des masques, des salopettes et des chaussures pendant toutes les opérations depuis le traitement à la fabrication du produit.

14.4 Comportement personnel

- (i) Il ne doit pas être autorisé de fumer et manger dans les zones de traitement des plantes médicinales.

- (ii) Les personnes manipulant les matières végétales médicinales doivent éviter tout comportement qui pourrait entraîner une contamination, comme cracher, éternuer ou tousser au-dessus de matières non protégées.
- (iii) Les effets personnels tels que bijoux, montres ou autres accessoires ne doivent pas être portés dans les zones de manipulation des matières végétales médicinales.

14.5 Visiteurs

Les visiteurs qui se rendent dans les zones de traitement et de manipulation doivent porter des vêtements protecteurs appropriés et se conformer à toutes les prescriptions d'hygiène personnelle mentionnées ci-dessus.

15 Locaux

15.1 Généralités

15.1.1 En tant que principe général, les lieux doivent être conçus, situés, construits, adaptés et entretenus de manière à convenir aux opérations à réaliser conformément aux BPF et BPS. Les lieux doivent être construits de façon à protéger les matières récoltées des oiseaux, insectes, ravageurs ainsi que des animaux domestiques.

15.1.2 A cause de leur potentiel de dégradation et d'infestation dus à certains ravageurs ainsi que les sensibilités à la contamination microbienne, il faut attacher une importance particulière à la production et le stockage des matières végétales et de préparations à base de plantes.

15.1.3 Le plan et la conception des locaux doivent viser à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter la contamination croisée, les dépôts de poussières ou de saletés et, de façon générale, tout effet préjudiciable pour la qualité des produits.

15.1.4 Aux endroits où la poussière est émise (par exemple lors du prélèvement, de la pesée, du mélange et du traitement, du conditionnement des poudres), des mesures doivent être prises pour éviter la contamination croisée et faciliter le nettoyage.

15.1.5 Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger les procédés de fabrication, présente un risque minimal de contamination des matières ou des produits.

15.1.6 Les locaux utilisés pour la fabrication de produits finis doivent être conçus et construits de façon à faciliter une bonne désinfection.

15.1.7 Les locaux doivent être soigneusement entretenus, et il convient de s'assurer que les opérations de leur réparation et entretien ne portent pas atteinte à la qualité des produits.

15.1.8 Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon les procédures écrites détaillées. Leurs enregistrements doivent être conservés.

15.1.9 L'alimentation électrique, l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés et de manière à ne pas porter atteinte, directement ou indirectement, ni aux produits pharmaceutiques pendant leur fabrication et leur stockage, ni au bon fonctionnement du matériel.

15.1.10 Les locaux doivent être conçus et équipés en vue de prévenir au mieux l'entrée des insectes, d'oiseaux et d'autres animaux. Une procédure doit être en place pour lutter contre les rongeurs et autres nuisibles. Une procédure doit être en place pour lutter contre les rongeurs et autres nuisibles.

15.1.11 Les locaux doivent être conçus pour permettre une circulation logique du personnel et des équipements.

15.2 Zones annexes

15.2.1 Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des zones de fabrication et de contrôle.

15.2.2 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.

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

15.2.4 Les bâtiments réservés à l'élevage doivent être bien isolés des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation de traitement d'air indépendante.

15.3 Zones de stockage

15.3.1 Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de matières premières et de produits permettant une séparation et une ségrégation adéquates : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

15.3.2 Les zones de réception et d'expédition doivent être séparées et assurer la protection des matières et des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des récipients à leur arrivée avant leur stockage.

15.3.3 Une zone séparée doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.

15.3.4 Il doit normalement exister une zone séparée pour le prélèvement des matières premières. (Si ce prélèvement est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou contamination croisée.)

15.3.5 Les zones de stockage doivent être bien organisées et être en ordre. Une attention particulière doit être faite à la propreté et au bon entretien. Une attention particulière doit être faite à la propreté et au bon entretien. Tout déversement accidentel doit être nettoyé immédiatement en utilisant des méthodes qui minimisent le risque de contamination croisée d'autres matériaux et il doit être signalé.

15.3.6 La disposition des zones de stockage doit dépendre du type de matières stockées. Les zones doivent être bien étiquetées et les matières stockées de manière à éviter tout risque de contamination croisée. Une zone doit être identifiée pour la quarantaine de toutes les matières végétales reçues.

15.3.7 Les zones de stockage doivent être aménagées de façon à permettre une séparation efficace et ordonnée des différentes catégories de matières stockées et permettre la rotation des stocks. Les différentes matières végétales doivent être stockées dans des zones séparées.

15.3.8 Pour protéger les matières stockées, et réduire le risque d'attaques de ravageurs, la durée de stockage de toute matière végétale sous forme non emballée doit être minimale.

15.3.9 Les matières végétales fraîches reçues doivent être traitées, sauf dispositions contraires, aussi tôt possible. Si cela convient, elles doivent être stockées entre 2°C et 8°C, alors que les matières congelées doivent être stockées en-dessous de -18°C.

15.3.10 Lorsque les matières sont stockées en vrac, afin de réduire le risque de formation de moisissure ou de fermentation, il est conseillé de les stocker dans des pièces ou des récipients aérés utilisant une ventilation ou une aération naturelle ou mécanique. Ces zones doivent aussi être munies d'équipements appropriés de façon à éviter l'accès des insectes ou des animaux, notamment les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la propagation des animaux et des micro-organismes apportés avec la matière végétale et pour prévenir la contamination croisée.

15.3.11 Les matières végétales, qu'elles soient stockées en fûts en fibres, en sacs ou en boîtes, doivent être stockées à distance du sol et assez espacées pour permettre le nettoyage et l'inspection.

15.3.12 Le stockage de plantes, d'extraits, de teintures et d'autres préparations peut nécessiter des conditions spéciales d'humidité et de température ou une protection contre la lumière ; des mesures appropriées doivent être prises pour s'assurer que ces conditions sont fournies, maintenues, surveillées et enregistrées.

15.3.13 Les matières végétales, y compris les matières végétales brutes, doivent être stockées dans un lieu sec protégé de l'humidité et traitées suivant le principe de « premières reçues, premières sorties » (Méthode FIFO)

15.4 Zones de pesage

La pesée des matières premières et l'estimation des rendements par pesée doivent s'effectuer dans une zone de pesage distincte conçue à cet effet, avec, par exemple un système de dépoussiérage. Ces zones peuvent faire partie de la zone de stockage ou de la zone de production.

15.5 Zones de production

15.5.1 Afin de réduire au maximum les risques médicaux sérieux liés à des contaminations croisées, des locaux autonomes et confinés doivent être réservés exclusivement à la fabrication de certains produits pharmaceutiques, selon leur sensibilité et niveau d'activité. Dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes installations peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et que les validations nécessaires (dont la validation du nettoyage) soient réalisées. De plus, la spécificité de la production de médicaments à base de plantes exige qu'une attention particulière soit accordée au traitement des produits générateurs de poussières. Lorsque le chauffage ou l'ébullition des matières est nécessaire, un mécanisme approprié d'évacuation d'air doit être utilisé pour empêcher l'accumulation de vapeurs et de fumées.

15.5.2 La fabrication de poisons techniques, tels que les pesticides et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les locaux utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

15.5.3 Les locaux doivent être aménagés de façon à permettre à la fabrication de s'effectuer selon un ordre logique correspondant à la séquence des opérations et selon les classes de propreté requises.

15.5.4 Pour faciliter le nettoyage et éviter une contamination croisée, des mesures appropriées doivent être prises pendant le prélèvement, la pesée, le mélange et le traitement des plantes médicinales, par exemple en utilisant des systèmes d'extraction de la poussière et de manipulation de l'air pour arriver à une pression différentielle et circulation nette d'air voulues.

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

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

15.5.7 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 toute la mesure du possible, ils doivent être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

15.5.8 Les canalisations d'évacuation doivent être de dimensions convenables et être munies de siphons anti-retours. 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.

15.5.9 Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (assurant notamment une filtration suffisante pour éviter la contamination et la contamination croisée, ainsi qu'un contrôle de la température et, au besoin, de l'humidité) adaptés aux produits manipulés, aux opérations effectués et à l'environnement extérieur. Ces zones doivent être régulièrement surveillées pendant les périodes de production et en dehors de celles-ci pour s'assurer de leur conformité aux spécifications de conception.

15.5.10 Les locaux de conditionnement des produits à base de plantes doivent avoir été spécialement conçus à cette fin et disposés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination croisée.

15.5.11 Les zones de production doivent être bien éclairées, en particulier lorsque des contrôles visuels sont effectués sur ligne.

16 Matériel

16.1 Le matériel doit être situé, conçu, construit, adapté et entretenu de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Sa disposition, son agencement, sa conception et son utilisation doivent viser à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saleté et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

16.2 Le traitement de matières végétales peut émettre la poussière ou une matière qui peut causer une infestation parasitaire ou une contamination microbienne et une contamination croisée. Un nettoyage efficace du matériel est donc d'une importance capitale.

16.3 Le matériel de production doit être nettoyé entièrement et régulièrement. Le matériel de lavage, de nettoyage et séchage doit être choisi et utilisé pour être source de contamination. Les méthodes d'aspiration ou de nettoyage humide sont préférables. Si le nettoyage humide est effectué, le matériel doit être séché immédiatement après le nettoyage pour éviter la croissance de microorganismes. Le nettoyage avec de l'air comprimé et des brosses doivent être utilisés avec précaution et évités si possible, car ces méthodes augmentent le risque de contamination du produit.

16.4 Le matériel de production ne doit pas présenter un danger aux produits. Les parties du matériel de production qui entrent en contact avec le produit ne doivent pas être réactifs, additifs ou absorbants de manière à affecter la qualité du produit.

16.5 Seul le matériel non en bois doit être utilisé sauf si la tradition exige le matériel en bois. Lorsqu'il est nécessaire d'utiliser le matériel traditionnel (comme les outils en bois, pots en argile, palettes, les trémies, etc.), ce matériel doit être réservé à cet usage, sauf justification contraire. Lorsqu'un tel matériel est utilisé, il est conseillé qu'il n'entre pas en contact direct avec les produits chimiques ou la matière contaminée. Si l'utilisation du matériel en bois est inévitable, une attention particulière doit être donnée à son nettoyage parce que le matériel en bois peut garder l'odeur, se décolore facilement et il est facilement contaminé.

16.6 Le matériel fermé doit être utilisé autant qu'il est approprié. Lorsque le matériel ouvert est utilisé ou lorsque le matériel est ouvert, des mesures doivent être prises pour minimiser le risque de contamination.

16.7 Le matériel non dédié doit être nettoyé selon les procédures de nettoyage validées entre la production de différents produits à base de plantes pour éviter la contamination croisée.

17 Matières

17.1 Généralités

17.1.1 Toutes les plantes médicinales réceptionnées doivent être mises en quarantaine et entreposées dans des conditions appropriées qui tiennent compte de la dégradabilité des plantes médicinales et des préparations à base de plantes.

17.1.2 Seules les substances autorisées doivent être utilisées pour la fumigation, le nettoyage, la lubrification de l'équipement et la lutte antiparasitaire et les limites admissibles de leurs résidus ainsi que les spécifications de l'appareil utilisé doivent être réglées conformément aux réglementations nationales. Si possible, de telles matières doivent être de qualité appropriée (par exemple de grade alimentaire) pour minimiser les risques en matière de santé.

17.2 Echantillons et substances de référence

La substance de référence pour un médicament à base de plantes peut être un échantillon botanique de matières végétales ; un échantillon de préparation à base de plantes, par exemple un extrait ; ou une substance chimiquement définie, par exemple un constituant actif connu, un marqueur ou une impureté connue. La substance de référence doit être de qualité appropriée pour son usage. Si le médicament à base de plantes n'est pas décrit dans une pharmacopée reconnue, un échantillon d'herbier du sommet fleurissant ou fructifère de la plante médicinale entière ou d'une partie de la plante médicinale (par exemple si la plante médicinale entière est un arbre) doit être disponible. Toutes les substances de référence doivent être stockées dans de bonnes conditions pour éviter leur dégradation. Leur date d'expiration et/ou de revalidation doit être déterminée et indiquée.

17.3 Déchets

17.3.1 Des dispositions doivent être prises pour assurer le stockage des déchets en attente de destruction dans des conditions d'hygiène et de sécurité appropriées. Les substances toxiques et les matériaux inflammables doivent être stockés dans des armoires fermées spécialement conçues conformément à la législation nationale.

17.3.2 Des dispositions doivent être prises pour éviter l'accumulation des déchets. Ceux-ci doivent être recueillis dans des récipients appropriés avant d'être évacués vers des points de ramassage situés à l'extérieur des bâtiments et doivent être détruits selon les règles d'hygiène et de sécurité à intervalles réguliers et fréquents.

18 Documentation

18.1 Généralités

18.1.1 Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et doit, par conséquent, couvrir tous les aspects des BPF. Les objectifs de la documentation sont de définir les spécifications et les procédures concernant tous les produits et les méthodes intervenant dans la fabrication et le contrôle ; de garantir que tout le personnel participant à la fabrication sait ce qu'il doit faire et quand il doit le faire, de s'assurer que les personnes autorisées aient à leur disposition toutes les informations nécessaires pour prendre des décisions; de s'assurer de l'existence d'une documentation correspondant à la traçabilité, aux enregistrements et à une piste pour audit pour les investigations. La documentation garantit la disponibilité des données nécessaires pour la validation, la revue et les analyses statistiques. Dans certains cas, les documents décrits ci-après peuvent être regroupés, mais ils sont habituellement présentés de manière séparée.

18.1.2 Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre au dossier d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.

18.1.3 Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes responsables appropriées. Aucun document ne doit être modifié sans autorisation et approbation.

18.1.4 Les documents ne doivent pas être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'a été introduite au moment de la reproduction.

18.1.5 Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, il doit exister un système empêchant l'utilisation par inadvertance d'une version antérieure. Les documents périmés doivent être conservés pendant une période déterminée.

18.1.6 Lorsque des documents nécessitent l'inscription de données, celles-ci doivent être apportées de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à leur saisie doit être suffisant.

18.1.7 Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

18.1.8 Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée, de manière que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des produits puissent être retracées. Les relevés doivent être conservés conformément aux exigences du pays après la date d'expiration du produit fini.

18.1.9 Les données (et les enregistrements concernant le stockage) peuvent être enregistrées par des systèmes électroniques de traitement des données, ou par photographie ou par d'autres moyens sûrs. Les formules originales et les modes opératoires détaillés applicables au système utilisé doivent être disponibles et l'exactitude de ces enregistrements doit être vérifiée. Si la documentation est traitée par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées doivent pouvoir introduire ou modifier les données dans l'ordinateur et les changements et les suppressions doivent être consignés ; l'accès doit être limité par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les dossiers de lots conservés électroniquement doivent être transférés lors de sauvegarde sur bandes magnétiques, microfilms, disques, sorties papier ou tout autre moyen. Il est particulièrement important de pouvoir retrouver les données facilement pendant toute la durée d'archivage.

18.2 Etiquettes

18.2.1 Les étiquettes apposées sur les récipients, les équipements ou les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et au format propre à l'entreprise. En plus des indications portées sur l'étiquette, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer chaque statut des produits (par exemple : quarantaine, accepté, refusé, propre, etc.)

18.2.2 Tous les médicaments finis doivent être identifiés au moyen d'une étiquetage conforme à la législation nationale et portant au moins des indications suivantes :

- (a) le nom du médicament ;
- (b) la liste des principes actifs (selon la DCI si elle existe) avec mention de leur quantité et du contenu net du récipient (par exemple nombre d'unité de prise, poids, volume) ;
- (c) le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- (d) la date d'expiration en clair ;
- (e) les conditions particulières de stockage ou les précautions de manipulation nécessaires ;
- (f) le mode d'emploi, les avertissements et les précautions d'emploi s'il y a lieu ;
- (g) le nom et l'adresse du fabricant du produit ou de l'entreprise ou de la personne responsable de sa mise sur le marché.

18.2.3 Dans le cas des substances de référence, l'étiquette et/ou le document documents d'accompagnement doit indiquer le dosage ou la concentration, la date de fabrication, la date de péremption, la date de première ouverture, les conditions de stockage et le numéro de contrôle, si nécessaire.

18.3 Modes opératoire normalisés (MON) et méthodes d'enregistrement

18.3.1 Des modes opératoires normalisés doivent être disponibles avec les enregistrements correspondants, et si nécessaire avec les conclusions atteintes pour :

- (a) le montage et validation des équipements ;

- (b) le choix des appareils d'analyse et d'étalonnage ;
- (c) l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- (d) des considérations ayant trait au personnel, y compris les qualifications, la formation, les vêtements de travail et l'hygiène ;
- (e) le suivi environnemental ;
- (f) la lutte contre les nuisibles ;
- (g) les réclamations ;
- (h) les rappels ;
- (i) les retours.

18.3.2 Des modes opératoires normalisés doivent exister pour la réception des matières premières, des matériaux de conditionnement primaire et des matériaux de conditionnement imprimés.

18.3.3 Les enregistrements des réceptions 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 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 réception ;
- (h) toute observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).

18.3.4 L'étiquetage interne, la quarantaine et le stockage des matières premières, des matériaux de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de modes opératoires normalisés.

18.3.5 Les modes opératoires normalisés doivent être établis pour chaque équipement ou chaque pièce d'équipement (par exemple l'utilisation, l'étalonnage, le nettoyage, l'entretien) et placés à leur proximité immédiate.

18.3.6 Il doit y avoir des modes opératoires normalisés pour l'échantillonnage, mentionnant la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever les échantillons.

18.3.7 Les instructions d'échantillonnage doivent préciser :

- (a) la méthode et le plan d'échantillonnage ;
- (b) le matériel à utiliser ;
- (c) les précautions à prendre pour éviter de contaminer le produit prélevé ou de détériorer sa qualité ;
- (d) les quantités à prélever ;

- (e) les instructions pour toute subdivision requise de l'échantillon prélevé ;
- (f) le type de récipient à utiliser, et si le prélèvement doit se faire en conditions d'asepsie et l'étiquetage ;
- (g) toute précaution particulière à prendre, notamment pour le prélèvement de matières stériles ou nocives.

18.3.8 Il doit exister un mode opératoire normalisé décrivant en détail le système de numérotation des lots dont l'objectif est de s'assurer que chaque lot de produit intermédiaire, vrac ou fini est identifié par un numéro de lot unique.

18.3.9 Les modes opératoires normalisés de numérotation des lots appliqués au stade de la fabrication et au stage du conditionnement respectif doivent être en relation l'un avec l'autre.

18.3.10 Le mode opératoire normalisé de numérotation des lots doit garantir qu'un même numéro de lot ne sera pas réutilisé ; cette règle s'applique aussi en cas de retraitement d'un produit.

18.3.11 Les numéros de lot attribués doivent être immédiatement enregistrés, par exemple dans un registre. Cet enregistrement doit au moins comprendre la date d'attribution, l'identité du produit et la taille du lot.

18.3.12 Il doit exister des modes écrits pour le contrôle des matières et des produits aux différentes étapes de la fabrication, et décrire les méthodes et les instruments à utiliser. Les contrôles réalisés doivent être enregistrés.

18.3.13 Les enregistrements des analyses doivent comporter au moins les données suivantes :

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

18.3.14 Les procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies, et en particulier pour la libération du produit fini destiné à la vente par une personne autorisée.

18.3.15 La distribution de chaque lot de produit fini doit être enregistrée pour, par exemple, faciliter le retrait du lot si nécessaire.

18.3.16 Les équipements importants ou critiques doivent être, selon les cas, accompagnés d'enregistrements de toute validation, tout étalonnage, toute opération d'entretien, tout nettoyage ou de toute réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

18.3.17 Chaque utilisation d'un équipement important ou critique doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que les locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.

18.3.18 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 les équipements à nettoyer. Ces procédures doivent être effectivement appliquées. Ces procédures doivent être effectivement appliquées.

18.4 Spécifications

18.4.1 Les spécifications pour les matières premières végétales, les préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes visent d'abord à définir la qualité plutôt qu'à établir leur caractère, et doivent mettre l'accent sur les caractéristiques jugées utiles pour garantir leur innocuité et efficacité. La qualité consistante des médicaments à base de plantes (produits finis à base de plantes) ne peut être garantie que si les matières premières végétales sont définies de manière rigoureuse et détaillée. Dans certains cas, on peut avoir besoin de plus d'informations détaillées concernant les aspects de récolte ou de production agricole. Par exemple, le choix de graines, les conditions de culture et de récolte sont des aspects importants dans la production d'une qualité reproductible de médicaments à base de plantes (Voir ARS 952). Leur caractérisation (qui comprend aussi une évaluation détaillée des aspects botaniques et phytochimiques d'une plante médicinale, la fabrication d'une préparation à base de plantes et le produit fini à base de plantes) est donc essentielle pour établir les spécifications qui sont complètes et pertinentes.

18.4.2 Préparations à base de plantes

Pour cette raison, les spécifications pour les préparations à base de plantes doivent comprendre au moins, autant que possible, les informations suivantes :

- (i) La famille et le nom botanique de la plante utilisée selon la dénomination scientifique à deux mots (genre, espèce, variété et auteur, c'est-à-dire la référence à la personne à qui on attribue la classification, par exemple Linnaeus). Il peut être approprié d'ajouter le nom vernaculaire et l'usage thérapeutique dans le pays ou région d'origine de la plante.
- (ii) les détails concernant l'origine de la plante, comme le pays et/ou la région (aussi l'état et la province, le cas échéant) d'origine, si elle a été cultivée ou récoltée à l'état sauvage, le cas échéant, les méthodes de culture, les dates et conditions de récolte (par exemple si pendant un climat extrême), les procédures de récolte, la zone de récolte, et la marque, la quantité et la date d'application des pesticides, conformément à la norme ARS 952.
- (iii) Si la plante toute entière ou si seulement une partie est utilisée. Dans ce dernier cas, quelle partie de la plante utilisée et son état, par exemple entière ou réduite. Pour les matières végétales séchées, le système de séchage doit être précisé, le cas échéant.
- (iv) Une description de la matière végétale basée sur l'observation à l'œil (macroscopique) et /ou microscopique
- (v) Les analyses d'identité appropriées comprenant, le cas échéant, les tests d'identification, comme la chromatographie sur couche mince (CCM) ou autre analyse chromatographique) pour les principes actifs ou marqueurs connus. Un échantillon de référence doit être disponible en vue de l'identification.
- (vi) Les détails concernant l'essai, le cas échéant, des constituants actifs ou de marqueurs.
- (vii) Les essais de limite comme les résidus secs de liquides, le taux des cendres (cendres totales, et les cendres insolubles dans l'acide hydrochlorique), les extraits solubles dans l'eau, la teneur en humidité/eau et la perte à la dessiccation (tenant compte de la présence des huiles essentielles s'il y en a)
- (viii) Les méthodes appropriées pour la détermination de contamination possible due aux pesticides et les limites acceptables pour une telle contamination dans les matières végétales ou les préparations à base de plantes utilisées dans la fabrication de médicaments à base de plantes.
- (ix) Les tests pour les métaux toxiques et pour les contaminants potentiels, les matières étrangères et les adultérants.

- (x) Les tests pour la contamination due aux champignons et/ou la contamination microbienne (le cas échéant), les mycotoxines, les infestations parasitaires, la radioactivité et leurs limites acceptables.
- (xi) D'autres tests appropriés (par exemple la taille des particules, l'indice de gonflement et les solvants résiduels dans les préparations à base de plantes et les empreintes biologiques comme les marqueurs fluorescents induits).

18.4.4 Les spécifications pour les matières premières (et les articles de conditionnement primaires ou imprimés) doivent comprendre, le cas échéant, une référence à une monographie figurant dans une pharmacopée.

18.4.5 Si la matière végétale à traiter n'est pas conforme aux spécifications de qualité, les règles qui s'appliquent à son refus, et à son stockage et à son élimination de matière végétale refusée doivent être incluses.

18.4.6 Les matières premières issues des organismes génétiquement modifiés ou comprenant ces derniers doivent être conformes aux règlements nationaux ou internationaux existants et l'étiquette doit porter les informations y relatives. La protection chimique des matières végétales doit être conforme aux règlements nationaux et/ou internationaux (Voir ARS 952).

18.4.7 Les informations qualitatives et quantitatives concernant les principes actifs ou les composants ayant une activité thérapeutique connue dans les matières végétales et les préparations à base de plantes doivent être fournies comme il est indiqué au paragraphe 20.5.

18.5 Produits finis à base de plantes

18.5.1 Les produits finis à base de plantes doivent être soumis aux tests suivants:

- (i) Tests de contamination microbiologique et tests d'autres substances toxiques.
- (ii) L'homogénéité de poids (par exemple pour les comprimés, les poudres en sachets monodoses, les suppositoires, les capsules et le thé à base de plantes en sachets), le temps de désintégration (pour les comprimés, les capsules, les suppositoires et les pilules), le degré de dureté et de friabilité (par exemple les comprimés non enrobés), la viscosité (pour les fluides internes et externes), la consistance (préparations semisolides), et la dissolution (comprimés ou capsules), le cas échéant.
- (iii) L'aspect physique comme la couleur, l'odeur, la forme, la taille et la texture.
- (iv) La perte à la dessiccation, ou la teneur en eau.
- (v) Les analyses d'identité, la détermination qualitative des substances pertinentes des plantes (par exemple la chromatographie).
- (vi) Le dénombrement de principes actifs pertinents, s'ils ont été identifiés, et les méthodes d'analyse qui sont disponibles.
- (vii) Les tests de limite pour les solvants résiduels.

18.5.2 Les tests de contrôle et les spécifications pour le produit fini à base de plantes doivent être de façon à permettre la détermination qualitative et quantitative de principaux principes actifs. Si l'activité thérapeutique des composants est connue, ces composants doivent être indiqués dans les documents. Si ces substances ne sont pas connues (par exemple parce qu'elles font partie d'un mélange complexe), les constituants utiles pour évaluer la qualité doivent être identifiés comme marqueurs. Dans les deux cas, les spécifications pour l'analyse (c'est-à-dire la détermination quantitative) doivent être définies. Lorsque l'activité thérapeutique des constituants ne peut pas être déterminée de façon quantitative, les spécifications doivent être basées sur la détermination des marqueurs.

18.5.3 Si soit le produit final ou la préparation à base de plantes contient plusieurs matières végétales et une détermination quantitative de chaque principe actif n'est pas faisable, le mélange de plusieurs principes actifs peut être déterminé. Le besoin d'une telle procédure doit être justifié.

18.5.4 Le concept de différents critères d'acceptation pour la mise sur le marché par opposition aux spécifications pour la durée de conservation s'applique aux médicaments à base de plantes et aux préparations à base de plantes finis. Les périodes appropriées pour faire d'autres tests doivent être prévues pour ces dernières. Les exemples d'application comprennent les niveaux d'analyse et d'impureté (produit de dégradation).

18.6 Préparations à base de plantes

Les spécifications pour les préparations à base de plantes consistent, selon la préparation concernée, des éléments pertinents de spécifications pour les matières végétales ou pour les produits finis à base de plantes comme établis ci-dessus.

18.7 Instructions de traitement

18.7.1 Les instructions de traitement doivent décrire les différentes opérations à effectuer sur la matière végétale, telles que le séchage, le concassage, le broyage et le tamisage. Elles doivent aussi comprendre la durée et, le cas échéant, les températures pour le processus de séchage, et les méthodes à utiliser pour contrôler les fragments ou la taille de particules. Les instructions concernant l'enlèvement des corps étrangers et les autres matières indésirables doivent aussi être données.

18.7.2 Les conditions de séchage choisies doivent être appropriées au type de matière végétale traitée. Celles-ci dépendent à la fois du caractère des principes actifs (par exemple des huiles essentielles) et du type de la partie de plante collectée (par exemple racine, feuille ou fleur). Le séchage par exposition directe au soleil, si pas contre-indiqué, est possible, mais le séchage sur le sol doit être évité. Si la plante doit être traitée à l'état frais, sans la sécher, les raisons et les critères qui déterminent l'utilisation de matière fraîche doivent être indiqués.

18.7.3 Pour la production d'extraits transformés, les instructions doivent spécifier les détails de tout véhicule ou solvant qui peut être utilisé, les durées et les températures nécessaires pour l'extraction, et toutes les étapes de concentration et les méthodes qui peuvent être nécessaires.

18.7.4 Les conditions ambiantes acceptables, par exemple la température, l'humidité et le niveau de propreté, doivent être indiquées.

18.7.5 Tout traitement, comme la fumigation, utilisé pour réduire la contamination fongique ou microbiologique ou toute autre infestation, ensemble avec les méthodes de détermination du degré d'une telle contamination et de résidus potentiels, doit être documenté. Les instructions concernant la façon de faire de telles procédures doivent être disponibles et doivent comprendre les détails du procédé, les tests et les limites acceptables pour les résidus, ensemble avec les spécifications pour l'appareillage utilisé.

18.7.6 Les étapes des procédés de mélange et d'ajustement pour atteindre les teneurs en constituants pharmacologiquement actifs doivent être clairement documentées.

18.7.7 Les règles qui s'appliquent à l'élimination de matières végétales utilisées après traitement doivent aussi être établies.

19 Bonnes pratiques au cours de la production

19.1 Généralités

Pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité de médicaments à base de plantes, il est essentiel que les étapes de leur production soient clairement établies.

19.2 Choix de la première étape de production établie dans les présentes directives

19.2.1 Pour les plantes médicinales - qui sont soit cultivées ou récoltées à l'état sauvage, et qui peuvent être utilisées sous forme brute ou soumises aux simples techniques de traitement (comme la coupe et le broyage) — la première étape critique de production, c'est-à-dire là où l'application des présentes directives commence, doit être clairement désignée. La raison de cette désignation doit être indiquée et documentée. Les conseils sont fournis ci-dessous. Toutefois, pour ce qui concerne les procédés comme l'extraction, la fermentation et la purification, cette raison doit être établie cas par cas.

- (i) La collecte/la culture et/ou la récolte de plantes médicinales doit être faites conformément aux autres directives pertinentes comme la norme ARS 952.
- (ii) En général, le traitement post-récolte comprenant la coupe primaire est (ou doit être) traité par les BPAR. Si le broyage est effectué au cours de la fabrication, il doit être fait conformément aux BPF, ou conformément aux présentes directives supplémentaires. Si la coupe et le broyage réduit considérablement la probabilité de détection de l'adultération ou la confusion de matières végétales, l'application des présentes directives supplémentaires peuvent être élargie pour comprendre ces étapes.
- (iii) Lorsque le principe actif est constitué exclusivement d'herbes broyées ou en poudre, l'application de ces directives commence au traitement physique après la coupe primaire et le broyage, et comprend le conditionnement.
- (iv) Lorsque des extraits de plantes sont utilisés, les principes de ces directives doivent s'appliquer à toute étape de production suivant le traitement post-récolte.
- (v) Dans le cas de produits finis à base de plantes fabriqués par fermentation, l'application des BPF devrait couvrir toute étape de la production après la coupe primaire et le broyage. Une attention particulière doit être donnée à l'étape d'introduction des cellules de la banque de cellules au processus de fermentation.

19.3 Aspects généraux

19.3.1 Les matières doivent être manipulées de manière à ne pas porter préjudice au produit. A son arrivée au lieu de traitement, la matière végétale doit être déchargée et déemballée immédiatement. Au cours de cette opération, la matière végétale ne doit pas entrer en contact avec le sol. En outre, elle ne doit pas être exposée directement au soleil (sauf dans les cas où il s'agit d'une exigence spécifique, par exemple le séchage au soleil) et elle doit être protégée de la pluie et de la contamination microbiologique.

19.3.2 Il convient de prêter une attention à la "classification" des exigences relatives aux zones propres en tenant compte du degré élevé possible de contamination microbienne initiale des plantes médicinales. La classification des locaux telle qu'appliquée aux sites de production d'autres substances pharmaceutiques peut ne pas s'appliquer au traitement des plantes médicinales. Des exigences spécifiques et détaillées doivent être élaborées pour couvrir la contamination microbienne de l'équipement, de l'air, des surfaces et du personnel, ainsi que des salles de repos, des services publics, des systèmes auxiliaires et de soutien (par exemple l'eau et l'air comprimé).

19.3.3 Le choix des méthodes de nettoyage appropriées aux caractéristiques de matières végétales traitées doit être fait avec attention. Le lavage des matières végétales séchées avec de l'eau n'est pas en général convenable. Lorsqu'il est nécessaire de les laver, on doit utiliser un souffleur de poussière ou une douche à air. Dans les cas où l'immersion de substances végétales dans l'eau ou dans d'autres agents appropriés (tels que des désinfectants) pour le nettoyage est inévitable (par exemple pour éliminer les bactéries coliformes présumées), elle doit être maintenue au minimum.

19.3.4 La présence de matières végétales provenant d'espèces et de variétés différentes, ou de parties de plantes différentes, doit être contrôlée pendant tout le processus de production afin d'éviter toute contamination, à moins d'être sûr que ces matières sont équivalentes.

19.3.5 Si les délais sont précisés dans les instructions relatives à la production principale, on ne doit pas dépasser ces délais afin de garantir la qualité de produits intermédiaires et finis. Moins on sait à propos des constituants responsables de l'activité thérapeutique, plus strictement on doit respecter la présente règle. De tels délais, toutefois, peuvent être inappropriés lorsqu'on fait le traitement pour atteindre une valeur cible (par exemple une spécification prédéterminée) parce que le résultat escompté à la fin des étapes de traitement est déterminé par l'échantillonnage et l'essai en cours de fabrication.

19.4 Mélange des lots et des plantes

19.4.1 Les médicaments à base de plantes avec des constituants d'activité thérapeutique connue sont souvent normalisés (c'est-à-dire ajustés à une teneur définie de tels constituants). Les méthodes utilisées pour atteindre une telle normalisation doivent être documentées.

Si une autre substance est ajoutée à ces fins, il est nécessaire de spécifier, sous forme de série, la quantité qui peut être ajoutée. Mélanger des lots différents d'une substance végétale spécifique (par exemple avant l'extraction) ou en mélangeant des lots différents de préparations à base de plantes similaires peut également être acceptable. Des registres doivent être tenus pour garantir la traçabilité. Le processus de mélange doit être contrôlé et documenté de manière adéquate et le lot mélangé doit être testé pour la conformité aux spécifications établies, le cas échéant.

19.4.2 Les lots ne doivent être mélangés que s'il peut être garanti que le mélange sera homogène. De tels processus doivent être bien documentés.

19.4.3 Les lots de médicaments à base de plantes non conformes ne doivent pas être mélangés avec les autres lots afin de satisfaire aux spécifications, excepté la normalisation de la teneur des composants ayant un effet thérapeutique connue. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué selon un procédé établi et doit avoir été testé individuellement et prouvé qu'il est conforme aux spécifications appropriées avant le mélange.

19.4.4 Lorsque les caractéristiques physiques essentielles de la matière sont critiques, les opérations de mélange doivent être validées pour montrer l'homogénéité des lots combinés. La validation doit inclure le test des caractéristiques essentielles (par exemple, la distribution de la taille des particules, la densité apparente et la densité de prise) qui peuvent être affectées par le processus de mélange.

19.4.5 La date de péremption du lot mélangé doit être déterminée en fonction de la date de fabrication du lot le plus vieux du mélange.

20 Bonnes pratiques relatives au contrôle de la qualité

20.1 Généralités

20.1.1 Le personnel des unités de contrôle de la qualité doit posséder l'expertise nécessaire en phytothérapie pour pouvoir effectuer des tests d'identification et reconnaître l'adultération, la présence de pousses fongiques ou d'infestations et le manque d'uniformité dans des matières végétales envoyées.

20.1.2 Le contrôle de la qualité des matières végétales, des préparations à base de plantes et des produits finis à base de plantes doit établir leur qualité, mais cela ne signifie pas qu'il s'agit du contrôle de chaque constituant.

20.2 Échantillonnage

20.2.1 Étant donné que les plantes médicinales sont un agrégat de plantes individuelles et / ou de parties différentes de la même plante et présentent donc un élément d'hétérogénéité, l'échantillonnage doit être effectué avec une attention particulière par un personnel ayant l'expertise nécessaire.

20.2.2 En plus, des conseils sur l'échantillonnage et l'inspection visuelle sont établis dans l'ouvrage *Quality control methods for herbal materials* (OMS, 2011)

20.3 Essai

20.3.1 L'identité et la qualité des matières végétales, des préparations à base de plantes et des produits finis à base de plantes doivent être testées comme il est décrit dans (OMS, 2011). L'exigence minimale concernant les équipements techniques est qu'ils doivent effectuer les essais décrits dans *Quality Control Methods for Herbal Materials* (OMS, 2011). De plus, chaque pays doit élaborer des exigences de base pour le matériel technique selon les besoins du pays.

20.3.2 Les matières végétales, les préparations à base de plantes (y compris les extraits) et les produits finis à base de plantes peuvent être classés comme suit :

- (a) Les constituants actifs sont identifiés, et peuvent être quantifiés comme tels ;
- (b) Le groupe principal de composants qui contribuent à l'activité (c'est-à-dire les composants ayant une activité thérapeutique connue) est connu et ces composants peuvent être quantifiés en tant qu'un total (par exemple les huiles essentielles) ou calculés en utilisant une substance représentative appartenant au groupe (par exemples les flavonoïdes) ;
- (c) les premiers ne sont pas identifiés et/ou quantifiable, mais les marqueurs le sont ;
- (d) Autres, où la quantification (c'est-à-dire la spécification pour une certaine quantité d'un constituant) n'est pas applicable ou faisable.

20.3.3 Les méthodes d'identification peuvent être basées sur :

- (i) essais physiques et, le cas échéant, macroscopiques (organoleptiques) et microscopiques ;
- (ii) les méthodes chromatographiques (CCM, CLHP, HPTLC ou chromatographie gaz-liquide (CGL)), techniques de spectrométrie (ultraviolet-visible (UV-VIS), IR, résonance magnétique nucléaire (RMN), Spectrométrie de masse (MS) ; et/ou
- (iii) les réactions chimiques.

20.3.4 Les méthodes d'essai d'identification doivent être spécifiques à la matière végétale, à la préparation à base de plantes ou aux produits finis à base de plantes et, idéalement, être efficaces de façon à différencier la matière végétale requise des substituts potentiels ou adultérants susceptibles de se produire. Les méthodes d'identification utilisées pour les groupes (a) et (b) doivent être efficaces de manière à aider à détecter les principes actifs et au moins les principaux principes doivent être indiqués sur l'étiquette. Pour le groupe (c), la procédure d'analyse doit être basée sur les constituants caractéristiques, s'il y en a.

20.3.5 Les échantillons de référence de matières végétales doivent être disponibles pour être utilisés dans les tests comparatifs. Par exemple les examens microscopiques et la chromatographie.

20.3.6 La détermination quantitative des composants actifs connus pour les membres des groupes (a) et (b) et des marqueurs pour les membres du groupe (c) est nécessaire.

20.3.7 L'élaboration et l'application de méthodes de contrôle de qualité pour les plantes médicinales, les préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes doivent être conformes au paragraphe 18.4. Les tests et les exigences de qualité qui sont typiques de l'analyse donnée doivent être choisis.

20.3.8 En particulier pour les produits à base de plantes du groupe (d) et pour les produits à base de plantes finis contenant de telles substances, des chromatogrammes typiques (et / ou des chromatogrammes d'empreintes dactyloscopiques) peuvent être applicables. L'utilisation de ces méthodes peut garantir que les principaux composants puissent être suivis facilement pendant toute la production. Toutefois, la précaution est nécessaire pour toute livraison de matières végétales et chaque lot de préparations à base de plantes (y compris les extraits) doivent avoir des chromatogrammes/empreintes légèrement différents par suite des différences en ce qui concerne les compositions chimiques causées par les facteurs intrinsèques et extrinsèques.

20.4 Etudes de stabilité

20.4.1 Si la date d'expiration de matières végétales ou de préparations à base de plantes est donnée, des données sur la stabilité pour confirmer la durée de conservation proposée conformément aux exigences de stockage établies doivent être disponibles. Les données sur la stabilité sont toujours requises pour appuyées la durée de conservation proposée des produits finis à base de plantes.

20.4.2 Les produits finis à base de plantes peuvent contenir plusieurs matières végétales ou préparations à base de plantes, et il est souvent possible de déterminer la stabilité de chaque substance active. En plus, puisque la matière végétale, dans son intégralité, est considérée comme une substance active, une simple détermination de la stabilité des composants ayant une activité thérapeutique ne sera pas normalement suffisante. La chromatographie permet de retracer les changements qui surviennent pendant le stockage d'un mélange complexe de substances biologiquement actives qui se trouvent dans les matières végétales. Il faut démontrer, autant que c'est possible, par exemple par des comparaisons de chromatogrammes caractéristiques que la substance active identifiée (s'il y a lieu) et les autres substances présentes dans la matière végétale ou le produit fini à base de plantes sont donc stables et que leur teneur en tant que partie intégrante du produit est toujours dans les limites définies.

20.4.3 Les méthodes utilisées pour les études de stabilité doivent être aussi similaires que possible à celles utilisées à des fins de contrôle de la qualité.

20.4.4 Pour les substances actives identifiées, les composants ayant une activité thérapeutique connue et les marqueurs, méthodes largement utilisées pour les essais, et les tests physiques ou sensoriels ou autres tests appropriés peuvent être utilisés.

20.4.5 Pour déterminer la durée de conservation des produits finis à base de plantes, un accent particulier doit être mis sur les autres tests dans le paragraphe 18.4, comme les tests de teneur en eau, de contamination microbienne et de forme posologique général.

20.4.6 La stabilité des préservatifs et des stabilisateurs doit être surveillée. Lorsque ceux-ci ne sont pas utilisés, des tests de substitution doivent être effectués pour s'assurer que le produit peut se conserver tout seul pendant toute sa durée de conservation.

20.4.7 Les échantillons utilisés pour les études de stabilité doivent être stockés dans des récipients utilisés à des fins de commercialisation.

20.4.8 Normalement les trois premiers lots de production commerciale doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer la date d'expiration. Néanmoins, lorsque les données des études précédentes, y compris les lots pilote, montrent que le produit va rester stable pendant au moins deux ans, moins de trois lots peuvent être utilisés. La fréquence des tests varie selon les caractéristiques des produits pharmaceutiques à base de plantes et doit être déterminée au cas par cas.

20.4.9 Le protocole des études de stabilité en cours doit être documenté. Celui-ci fait l'objet normalement d'un lot par an inclus dans un programme de surveillance de la stabilité.

20.5 Matériaux d'emballage et étiquetage

20.5.1 Tous les médicaments à base de plantes doivent être emballés dans des récipients de grade alimentaire qui protègent le produit de toute forme de contamination ou de détérioration et étiquetés. Tous les matériaux d'emballage, comme les bouteilles et les autres matériaux, doivent être convenablement stockés. Les contrôles en ce qui concerne la distribution et l'utilisation de ces matériaux d'emballage doivent être appropriés pour éviter l'utilisation d'étiquettes et cartons incorrects.

20.5.2 Tous les récipients et fermetures doivent être convenablement nettoyés et séchés avant d'être utilisés pour emballer les produits.

20.5.3 Des informations adéquates doivent figurer sur l'étiquette (ou la notice) pour informer les utilisateurs de la composition du produit (en plus du nom de marque, le cas échéant), des indications

ou des actions, du mode d'emploi, des précautions et des effets indésirables éventuels et de la date d'expiration.

20.5.4 Les produits finis à base de plantes peuvent contenir plusieurs matières végétales et/ou préparations à base de plantes. Sauf justification complète contraire, la composition quantitative complète de substances végétales doit être indiquée sur l'étiquette du produit. Si cela n'est pas possible, au moins les substances principales doivent figurer sur l'étiquette tandis que la composition qualitative complète peut apparaître sur l'emballage.

20.5.5 Les caractéristiques qualitatives et quantitatives des substances actives dans les plantes médicinales et les préparations à base de plantes doivent être exprimées comme suit :

- (a) Pour les matières végétales et les préparations à base de plantes consistant en matières végétales broyées ou en poudre :
- (i) la quantité de matière végétale doit être indiquée ou, si les constituants ayant une activité thérapeutique connue ne sont pas identifiés, la quantité des matières végétales /des préparations à base de plantes doit être indiquée ; ou
 - (ii) La quantité des matières végétales / des préparations à base de plantes doit être indiquée sous forme de gamme correspondant à la quantité définie de composants ayant une activité thérapeutique connue (voir les exemples).

Exemples :

(a)

<i>Le nom du principe actif ou des matières végétales actives</i>	<i>La quantité des composants</i>
<i>Radix Valerianae</i>	900 mg

b)

<i>Le nom du principe actif ou des matières végétales actives</i>	<i>La quantité des composants</i>
	415–500 mg, correspondant à 12,5 mg glycosides hydroxyanthracéniques, calculés sous forme de sennoside B

- (b) Pour les préparations à base de plantes produites par étapes, qui vont au-delà du broyage, la nature et la concentration du solvant ainsi que l'état physique de l'extrait doivent être indiqués. En plus, ce qui suit doit être indiqué :

- (i) la quantité équivalente ou le rapport entre une matière végétale et une préparation à base de plantes doit être indiqué si l'activité thérapeutique des composants est inconnue (ceci ne s'applique pas aux huiles grasses ou aux huiles essentielles) ; ou
- (ii) Si l'activité thérapeutique des composants est connue, la quantité de préparations à base de plantes peut être donnée sous forme de gamme, correspondant à la quantité définie de composants ayant une activité thérapeutique connue (voir les exemples).

Exemples :

(a)

<i>Le nom de la substance active ou des matières végétales actives</i>	<i>La quantité des composants</i>
<i>Radix Valerianae</i>	25 mg éthanol sec (96% v/v) extrait (8:1) ou 125 mg éthanol (96% v/v) extrait, correspondant à 1000 mg de radix Valerianae
<i>Autres substances</i>	20 – 50 mg
<i>Dextrine</i>	

b)

<i>Le nom de la substance active ou des matières végétales actives</i>	<i>La quantité des composants</i>
<i>Sennae folium</i>	100-130 mg sec éthanol 96% v/v) Extrait correspondant à 25 mg glycosides hydroxyanthracéniques, calculés sous forme de sennoside B
<i>Autres substances</i>	
Dextrine	20 – 50 mg

20.5.6 La composition de tout solvant ou mélange de solvants utilisés et l'état physique de l'extrait doivent être identifiés.

20.5.7 Si d'autres substances sont ajoutées pendant la fabrication de la préparation à base de plantes pour ajuster le niveau des composants ayant l'activité thérapeutique connue ou à d'autres fins, la ou les substance(s) ajoutée(s) doit/doivent être décrite(s) comme telle(s) ou comme « autres substances » et le véritable extrait comme « substance active ». Toutefois, lorsque des lots différents du même extrait sont utilisés pour ajuster des composant ayant une activité thérapeutique connue à une teneur définie ou à toute autre fin, le mélange final doit être considéré comme l'extrait authentique et indiqué comme « substance active » dans la formule unitaire.

20.5.8 Etiquetage

En plus des exigences établies par la norme ARS 56, les informations suivantes doivent figurer sur une étiquette lisible et indélébile sur l'emballage et/ou dans la notice.

- (i) Le nom du produit
- (ii) Les substances dans l'ordre décroissant de proportion.
- (iii) La déclaration des substances actives ou le nom de la plante
- (iv) Le nom et l'adresse du fabricant.
- (v) Le contenu net en unités métriques.
- (vi) Un avertissement que les médicaments à base de plantes doivent être maintenus hors de la portée des enfants.
Les contre-indications
Effets secondaires
Précautions
Mode d'emploi
- (vii) Dosage selon l'âge de l'individu.
- (viii) Les instructions pour le stockage.
- (ix) Les instructions pour l'élimination
- (x) Date de fabrication.
- (xi) Numéro de lot
- (xii) La date d'expiration.
- (xiii) Les récipients utilisés doivent être appropriés et être munis de fermetures de sécurité pour protéger les enfants.

20.5.9 Stockage

Les matières végétales médicinales doivent être protégées de la contamination et de la décomposition ainsi que des insectes, des rongeurs, des oiseaux et des autres ravageurs, et des animaux d'élevage et des autres animaux domestiques.

Bibliographie

EC (2001), Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6th November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. available at [1 October 2013].

ISO 9000 (2005), Quality Management Systems — Fundamentals and Vocabulary.

WHO (1996), WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-Fourth Report. Geneva: World Health Organization. available at <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5516e/s5516e.pdf>

WHO (2000), WHO General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WHO (2004), WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance Systems. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WHO (2007), WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines. Geneva: World Health Organization. available at <http://digicollection.org/hss/documents/s14215e/s14215e.pdf> [16 October 2013].

WHO (2011), Quality Control Methods for Herbal Materials. Geneva: World Health Organization. available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500739_eng.pdf [16 September 2013].

ENQUÊTE PUBLIQUE N° 19

ENQUÊTE PUBLIQUE N° 19