

**Aspects Historiques des Normes  
et  
BPF de Médicaments  
en Petites Quantités**

**Objectifs**

**A l'issue de ce cours, l'étudiant connaît**

- **L'évolution des principales pharmacopées à travers le temps**
- **L'évolution et les règles des organes de contrôles de fabrication de médicaments**
- **Les principale directives de fabrication dans les lois en vigueur**
- **Les bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités**

## Historique : Pharmacopées

### Ph. Helv. : Pharmacopée Helvétique

#### Avant 1865

#### Premières Pharmacopées suisses : Œuvres purement privées

- 1561 Antidotarium Speciale (J. Wecker), Bâle
- 1585 Antidotarium generale (J. Wecker) Bâle
- 1595 Compilation Antidotarium geminum generale
- 1616 Pharmacopoea spagyrica (A. Ziegler) Zürich
- 1677 Pharmacopoea Helveticorum (J. Constant) Genève
- 1771 Pharmacopoea Helvetica, Bâle (semi-officiel)
- 1780 Pharmacopoea Genvensis as usum nosocomiorum (D. de la Roche & C.G. Dunant) rééditée 1783 & 1798 (semi-officiel)
- 1844 Farmacopea Ticinese, (Commissione cantonale di sanità) Lugano & Pharmacopoea Sangallensis (Ph. Cantonale) St-Gall
- 1852 Pharmacopoeae Bernensis Tentamen (en latin, C. Fueter) Berne seule Partie 1

IASP  
Production et Exigences

3 /31

## Historique : Pharmacopées

### Ph. Helv. : Pharmacopée Helvétique

- 1865 Ph. Helv. I par la (Commission Pharmacopée SSpH, 1859 six membres) en latin, pas de simplicia
- 1867 Adoption par la Confédération pour les affaires fédérales, Conférence intercantonale (17 cantons)
- 1871 Ph Helv Editio altera comprenant les simplicia avec que les médicaments en usage dans la Suisse entière
- 1872 Adoption par la confédération, l'armée et les cantons (sauf GE, NW, TI)
- 1876 Ph. Helv. Supplementum contenant d'autres médicaments à usage plus régional

IASP  
Production et Exigences

4 /31

## Historique : Pharmacopées

### Ph. Helv. : Pharmacopée Helvétique

IASP  
Production et Exigences

- 1893** Commission fédérale de la Pharmacopée: 12 pharmaciens, 8 médecins, 9 chimistes, et 2 vétérinaires avec parution de Ph. Helv. III : 3 langues nationales avec dès 1894 devant avoir force de loi (sauf GL)
- 1907** Ph. Helv. IV avec adoption sur tout le territoire
- 1922** Nouvelle Commission fédérale de la Pharmacopée (permanente dès 1937)
- 1936** Ph. Helv. V considérée comme un modèle par sa structure et ses prescriptions
- 1945** Laboratoire fédérale de la Pharmacopée

5 /31

## Historique : Pharmacopées

### Ph. Helv. : Pharmacopée Helvétique

IASP  
Production et Exigences

- 1948-1962** Suppléments 1 à 3 de la Ph. Helv. V  
**assez conséquents**
- Dès 1960** Élaboration de la Ph. Helv. VI
- 1971** Ph. Helv. VI :  
Prescriptions générales  
Partie spéciale:  
Monographies des matières médicamenteuses  
Monographies des préparations médicamenteuses
- 1987** Ph. Helv. VII avec l'approbation de tous les cantons sauf JU, SH, SO

6 /31

## Historique : Pharmacopées

### Ph. Helv. : Pharmacopée Helvétique

- 1989** Commission fédérale de la Pharmacopée
- 1997** Ph. Helv. 8 avec 3 suppléments basée sur la Ph. Eur. 3 (132 ans)
- 2003** Ph Helv 9 basée sur la Ph. Eur. 4
- 2005** Ph Helv 9.4 : BPF de Médicaments en Petites Quantités (§ 20.1 et 20.2)
- 2006** Ph Helv 10 basée sur la Ph. Eur. 5: BPF de médicaments cytostatiques en Petites Quantités (§ 21.0 et 21.1)
- 2007** Ph Helv 10.1 : Nouveau chapitre 17.1
- 2009** Ph Helv 10.2 basée sur la Ph Eur. 6

IASP  
Production et Exigences

7 /31

## Historique : Pharmacopées

### USP: United States Pharmacopoeia

- 1817** Proposition Dr L. Spalding (NY) création National Pharmacopoeia
- 01.01.1820** 1ère United States Pharmacopeial Convention (uniquement des médecins)
- 15.12.1820** 1ère US Pharmacopoeia (en latin et en anglais): 272 pages et 217 principes actifs
- 1850** Intégration officielle des Pharmaciens (déjà présents en 1830 et 1840)

IASP  
Production et Exigences

8 /31

## Historique : Pharmacopées

### USP: United States Pharmacopoeia

**1860-1870** Composition quasi-exclusive de Pharmaciens

**1870** Obligation de 1/3 de médecins

**Dès 1935** Comités d'experts pour mieux refléter les différents domaines:  
Avancées thérapeutiques, Pratiques pharmaceutiques, Méthodes analytiques

**Dès 1937** participation à la Pharmacopoea Internationalis (PH. I. 1, 1951, ) avec le Conseil de l'Europe sous l'égide de l'OMS ayant pour objectif de répondre au besoin des pays en développement en référence par la mise en commun des compétences des pays développés.  
Elle propose aussi des méthodes chimiques sûres, simplifiées et classiques.

IASP  
Production et Exigences

9 /31

## Historique : Pharmacopées

### USP: United States Pharmacopoeia

**Avant 1820** Arsenal thérapeutique plus au moins stable depuis des siècles

**1820-1880** Passage de la préparation médicamenteuse du médecin au pharmacien

**Dès 1880** Assise d'une industrie pharmaceutique et implication importante des pharmaciens comme fabricants et fournisseurs de médicament

**1880-1890** Introduction de méthodes analytiques quant à la pureté des médicaments et établissement des standards

**1890-1906** Evolution vers des standards et des méthodes analytiques de plus en plus précis et sensibles

**1950-1960** Remplacement des méthodes biologiques

**2009** USP 32ème Edition – NF 27

IASP  
Production et Exigences

10 /31

## Historique : Pharmacopées

### Phar. Eur. : Pharmacopée Européenne

IASP  
Production et Exigences

- 1964** Convention européenne de Pharmacopée (Traité 50 des accords du Conseil de l'Europe) avec 8 pays signataires: F, B, D, I, LUX, NETH, CH, UK
- 1969** Première édition de la Pharmacopée Européenne
- 1997** Ph. Eur. 3 (également en CD-ROM)
- Dès 1997** Un livre par an
- Dès Hiver 2002** Version en ligne par abonnement
- 2003** Ph. Eur. 4
- 2005** Ph. Eur.5  
32 pays signataires + > 20 pays observateurs  
1800 monographies, 268 méthodes générales, détaillées, description de 2210 réactifs.  
Addenda publiés tous les 4 mois
- Janvier 2008** Ph. Eur. 6

11 /31

## Historique : Pharmacopées

### Phar. Eur. : Pharmacopée Européenne

IASP  
Production et Exigences

#### **Buts:**

- ✿ Nécessité d'unifier les normes des différentes Pharmacopées Nationales
- ✿ Souci d'harmonisation et validation des méthodes de contrôle
- ✿ Fabrication et la circulation des médicaments en Europe à travers l'harmonisation des spécifications des substances médicamenteuses en tant que telles sous forme de préparations pharmaceutiques
- ✿ Standardiser les principes actifs de toute nature:
  - ✿ Chimique
  - ✿ Biologique
  - ✿ Animale
  - ✿ Végétale
- ✿ Excipients
- ✿ Récipients

12 /31

## Historique : Pharmacopées

### Phar. Eur. : Pharmacopée Européenne

*Monographies et autres textes de la Ph. Eur. sont élaborés pour répondre aux besoins des :*

- ✿ *Autorités réglementaires*
- ✿ *Services chargés des contrôles de qualité*
- ✿ *Fabricants de matières premières et de produits pharmaceutiques :*
  - *Obligation pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et/ou fabricants de spécialités d'utiliser ces monographies*

## Historique : Organes de contrôle

### Harmonisation des exigences réglementaires

*L'histoire de l'enregistrement des produits pharmaceutiques a suivi le même schéma:*

*Initiation, Accélération, Rationalisation, Harmonisation*

- 1960** *Augmentation rapide des lois, règlements et directives pour évaluer la sécurité des médicaments*
- 1970** *pour évaluer la sécurité des médicaments*
- 1980** *Harmonisations des exigences réglementaires en CE*
- 1990** *Naissance de l'ICH (International Conference on Harmonisation) entre le Japon, les USA et la CE*

## Historique : Organes de contrôle

### Contrôle de la fabrication des médicaments en Suisse

IASP  
Production et Exigences

- 1900** *1ère convention intercantonale*  
Soumission des fabricants à l'autorité sanitaire de leur canton de domicile
- 1931** *Arrêté fédéral sur le contrôle des sérums et des vaccins*  
1ère base légale habilitant la confédération à intervenir dans le domaine du contrôle des médicaments. Les autorisations aux entreprises restent de la compétence des cantons
- 1934** *Nouvelle convention intercantonale avec création de l'OICM* ayant comme rôles principaux l'examen des médicaments et les analyses en laboratoire
- 1942** *OICM devient un organe indépendant*
- 1971** *Nouvelles convention*  
Les décisions restent des recommandations. Contradiction avec le droit européen.
- 1979** *Révision totale de la convention de 1971*

15 /31

## Historique : Organes de contrôle

### Contrôle de la fabrication des médicaments en Suisse

IASP  
Production et Exigences

- 1988** *Les décisions d'enregistrement rendues par l'OICM deviennent impératives pour toute la Suisse.*
- 1993** *Le nouveau concordat échoue.*  
Le conseil fédéral reçoit le mandat d'élaborer une loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPT).
- 2000** *La nouvelle LPT (médicaments et dispositifs médicaux).*  
Création de l'*Institut suisse des produits thérapeutiques (SWISSMEDIC)* reprenant les tâches de contrôle exercées par l'OICM, OFSP et les organes cantonaux.

16 /31



## Historique : Organes de contrôle

### Contrôle de la fabrication des médicaments en Europe

**1993** Création de l'EMA (European Medicine Evaluation Agency) ou l'Agence Européenne du médicament à Londres

**But** Coordination des ressources scientifiques de chacun des états membres en vue de surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire.

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) émise par la Commission Européenne sur l'avis de l'EMA.

Coordination des activités liées à la :

- ↗ Pharmacovigilance
- ↗ Inspections (respect des BPF, BPL et BPC)

Deux instances scientifiques chargées de préparer les avis:

- ↗ Comités des spécialités pharmaceutiques (CSP)
- ↗ Comités des spécialités vétérinaires (CSV)

IASP  
Production et Exigences

17 /31

## Historique : Organes de contrôle

### Contrôle des médicaments aux USA

FDA : Food & Drug Administration

**1927** Création de la FDA

**1937** 107 morts par l'Elixir de sulfanilamide

contenant du Diéthylèneglycol établissant la nécessité de prouver la sécurité du médicament avant sa commercialisation

**1938** Federal food, drug & cosmetic Act

- ✓ Exigence de preuves de la sécurité des médicaments avant leur commercialisation
- ✓ Autorisant l'inspection des fabricants
- ✓ Pénalisation des fraudes avec emprisonnement en cas de faute grave

**1988** Nouvelle Food & Drug Administration Act officialise la FDA comme Agence d'état

IASP  
Production et Exigences

18 /31

## Historique : Organes de contrôle

### GMP : Good Manufacturing Practices (USA & Canada)

Règlements du Code of Federal Regulations (CFR)

décrivant les méthodes, équipements, bâtiments et contrôles exigés pour la production des

- Produits humains et vétérinaires (21 CFR 210 – 211)
- Dispositifs médicaux (21 CFR 820)
- Aliments industriels (21 CFR 100)

Ces règlements sont appelés cGMP ou **current GMP** pour mettre en exergue leur caractère dynamique

## Historique : Organes de contrôle

### PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

**1970** Création par l'AELE sous le titre de « la Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections des fabrications des produits pharmaceutiques » par 10 membres dont la Suisse.

**1995** Création de PIC/S suite à l'incompatibilité entre PIC et les lois de l'UE.

**But** Coopération active dans les domaines des BPF en facilitant une mise en réseau des autorités sanitaires des pays membres ainsi que:

- Reconnaissance mutuelle des inspections
- Harmonisation des exigences BPF
- Système d'inspection uniforme
- Formation mutuelle des inspecteurs des BPF
- Confiance mutuelle
- Échanges d'informations et des expériences dans les différents domaines de BPF.

## Directives de fabrication

Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux  
15.12.2000

### Principes généraux

- *Vise à garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces*
- *La fiabilité et l'indépendance du contrôle suisse des produits thérapeutiques soient garanties*
- *La LPT s'applique aux opérations en rapport avec les produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux), notamment à leur :*
  - **Fabrication** (toutes les étapes de la production des produits thérapeutiques, de l'acquisition des matériaux de base au conditionnement du produit fini en passant par la préparation, le stockage et la livraison, ainsi que les contrôles de qualité et la libération des lots  
et leur
  - **Mise sur le Marché** (la distribution et la remise de produits thérapeutiques)

IASP  
Production et Exigences

21 /31

## Directives de fabrication

Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux  
15.12.2000

### Fabrication des médicaments

- *Doit posséder une autorisation délivrée par **Swissmedic** quiconque:*
  - **Fabrique des médicaments**
  - **Ajoute des médicaments aux aliments pour animaux**
- *Autorisation délivrée si:*
  - **Les conditions relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont remplies**
  - **Il existe un système approprié d'Assurance de la Qualité**
- *Exigences en matière de fabrication :*
  - **Fabrication conformément aux règles reconnues de Bonnes pratiques de fabrication (BPF) tout en tenant compte des directives et des normes reconnues sur le plan international**

IASP  
Production et Exigences

22 /31

## Directives de fabrication

Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux  
15.12.2000

### Fabrication des médicaments

■ Sont dispensés de l'autorisation de mise sur le marché:

- Préparations sur ordonnance médicale par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital ou sur mandat de celles-ci, par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication
- Médicaments préparés en petites quantités mais soumise dès 01.07.2005 aux nouvelles BPF correspondantes
- Médicaments destinés à des essais cliniques

## Directives de fabrication

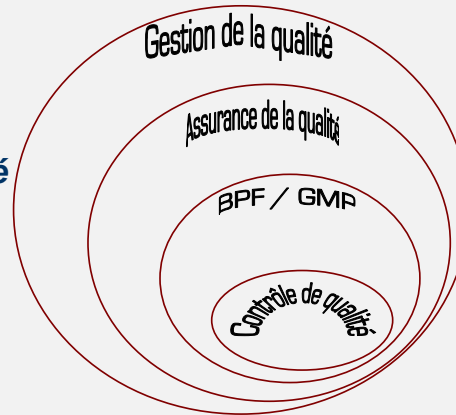
BPF de médicaments en petites quantités  
(Officines et Hôpitaux)

- Gestion de la Qualité
- Personnel
- Locaux et équipements
- Documentation
- Production
- Contrôle de Qualité
- Sous-traitance
- Retours et destruction des produits non conformes
- Auto-inspection

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Gestion de la Qualité**

- ➔ **Assurance de la qualité**
- ➔ **BPF**
- ➔ **Contrôle de qualité**



IASP  
Production et Exigences

25 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Personnel**

- ➔ **Responsabilités et Personne qualifiée**
- ➔ **Formation et formation continue**
- ➔ **Hygiène du personnel**

IASP  
Production et Exigences

26 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Locaux et Équipements**

- **Zones de fabrication**
- **Zones de stockage**
- **Zones de contrôle de qualité**
- **Zones annexes (toilettes)**
- **Matériels**

IASP  
Production et Exigences

27 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Documentation**

- **Spécifications**
  - = Exigences (matières premières, articles de conditionnement, produits finis)
- **Instructions de fabrication et de conditionnement**
  - = Méthode de travail
- **Protocoles de fabrication de conditionnement et de contrôle**
  - = Traçabilité de chaque lot
- **Procédures et autres documents**
  - = SOP

IASP  
Production et Exigences

28 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Production**

- ↻ *Prévention des contaminations croisées*
- ↻ *Validations*
- ↻ *Matières premières*
- ↻ *Opérations de fabrication*
- ↻ *Articles de conditionnement*
- ↻ *Opérations de conditionnement*
- ↻ *Produits et articles refusés, récupérés et renvoyés*

IASP  
Production et Exigences

29 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Contrôle de la qualité**

- ↻ *Échantillonnage*
- ↻ *Contrôle*
- ↻ *Libération*
  - ☑ *Matières premières: test d'identité*
  - ☑ *Contrôle de qualité final pour les séries*
  - ☑ *Libération des lots **obligatoire**, avec une date de péremption*
  - ☑ *Conservation d'un échantillon jusqu'à la date de péremption*

IASP  
Production et Exigences

30 /31

## **BPF de médicaments en petites quantités**

### **Sous-traitance, Réclamations, Audits**

#### **Fabrication en sous-traitance**

- ↻ **Mandant**
- ↻ **Mandataire**
- ↻ **Contrat**

#### **Réclamations et retraits de produits**

- ↻ **Réclamations concernant la qualité**
- ↻ **Retraits**

#### **Auto-inspection**

- ↻ **Audits internes réguliers sur l'ensemble des éléments de la fabrication:**
  - ↻ **AQ**
  - ↻ **Production**
  - ↻ **CQ**