



Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI- 0119)



Version 2

21 mai 2024

Date de publication: 21 mai 2024

Version précédente: Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratique de fabrication - Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119), 28 février 2018

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et toutes les Canadiennes et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title: Annex 1 to the Good manufacturing practices guide - Manufacture of sterile drugs (GUI-0119)

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec:

Santé Canada

Tél.: 613-957-2991

Sans frais: 1-866-225-0709

Télécopieur: 613-941-5366

ATS: 1-800-465-7735

Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté le Roi du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2024

Date de publication: mai 2024

La présente publication peut être reproduite sans autorisation à des fins personnelles ou internes seulement, mais à la condition de bien en mentionner la source.

Cat.: H139-49/2024F-PDF

ISBN: 978-0-660-48375-7

Pub.: 240208

Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)

Version : 2

Date d'entrée en vigueur: La période de mise en œuvre de la plupart des exigences décrites dans les présentes lignes directrices prendra fin le 1 avril 2024. Pour ce qui est des exigences décrites dans la section sur la lyophilisation, la période de mise en œuvre prendra fin le 25 août 2024.

Avertissement: Le présent document ne constitue pas une mesure législative. En cas d'incompatibilité ou de conflit entre la loi et le présent document, la loi a préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la loi et les politiques administratives applicables.

Table des matières

Object	5
Introduction	6
Principe	7
1. Portée.....	7
2. Principe.....	8
3. Système de qualité pharmaceutique (SQP)	11
4. Locaux	13
Technologies des barrières.....	17
Qualification de l'équipement des salles propre et des dispositifs à air propre	20
Désinfection	24
5. Équipement	26
6. Systèmes auxiliaires	28
Systèmes de distribution d'eau	28
Vapeur utilisée comme agent stérilisant direct.....	30
Systèmes de gaz et de vide	31
Systèmes de chauffage et de refroidissement et systèmes hydrauliques	31
7. Personnel	32
8. Production et technologies spécifiques	37
Produits stérilisés en phase terminale	37
Préparation et procédé aseptiques.....	38
Finition des médicaments stériles.....	42
Stérilisation	44

Stérilisation par la chaleur	47
Stérilisation par la chaleur humide	48
Stérilisation par la chaleur sèche.....	50
Stérilisation par irradiation.....	51
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène	51
Stérilisation par filtration de produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final.....	52
Formage-remplissage-scellage (FFS)	56
Soufflage-remplissage-scellage (BFS)	58
Lyophilisation	61
Systèmes fermés	63
Systèmes à usage unique (SUU)	64
9. Surveillance de l'environnement et des procédés	66
Généralités.....	66
Surveillance de l'environnement et des procédés - aperçu.....	66
Surveillance environnementale - particules totales.....	68
Surveillance de l'environnement et du personnel – particules viables	70
Simulation de procédé aseptique (SPA) (également appelée test de répartition de milieu)	73
10. Contrôle de la qualité	79
Glossaire	82
Sigles et abréviations.....	82
Définitions.....	82
Références	92
Questions et réponses	93

Object

Le présent document fournit des directives pour la fabrication et l'emballage/étiquetage des médicaments stériles.

Il s'agit d'une annexe à la version actuelle des [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#). Il vous aidera à comprendre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les médicaments stériles et à vous y conformer. Visitez la section glossaire pour connaître les termes utilisés dans ce guide.

Les interprétations du présent document ont été adoptées à partir de celles publiées par la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) dans le document [PIC/S GMP Guide Annexes](#).

Les normes internationales auxquelles on fait référence dans ce document (par exemple, les normes de l'Organisation internationale de normalisation [ISO]) étaient en vigueur au moment de sa rédaction. Les mises à jour pertinentes apparaîtront dans la version ultérieure de ce document.

Ces lignes directrices s'appliquent à ces types de médicaments stériles:

- Produits biologiques
- Produits vétérinaires
- Produits pharmaceutiques
- Produits radiopharmaceutiques

Ce document ne traite pas de l'octroi des licences d'établissement.

Pour comprendre ce qu'il faut faire pour se conformer aux exigences des BPF afin d'obtenir une licence d'établissement, consulter:

- [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)

Pour obtenir les lignes directrices relatives aux ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), consulter:

- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)

Introduction

Ces lignes directrices interprètent les exigences relatives à la fabrication de médicaments stériles énoncées dans la partie C, titre 2, article C.02.029 du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le Règlement).

Santé Canada est un membre participant actif du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). En 2018, Santé Canada a adopté le document d'orientation du PIC/S, Annexe 1, Fabrication de produits pharmaceutiques stériles, qui décrit la façon de fabriquer des médicaments stériles conformément à l'article C.02.029 du Règlement. Cette adoption en 2018 a permis la transition vers la version 2023 des lignes directrices.

Santé Canada a préparé ces lignes directrices en collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et PIC/S afin de les harmoniser avec les normes mondiales, tout en garantissant un document de la plus grande qualité possible. Le document est assujéti à l'adoption en parallèle par la Commission européenne, l'OMS et le PIC/S.

Les documents d'orientation comme celui-ci visent à aider l'industrie et les professionnels de la santé à comprendre les mesures à prendre pour se conformer à la réglementation. Ils servent également de guide au personnel de Santé Canada afin que la réglementation soit appliquée de manière équitable, uniforme et efficace dans l'ensemble du Canada.

Santé Canada inspecte les établissements afin d'évaluer leur conformité à la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la Loi) et à ses règlements connexes. Nos inspecteurs utiliseront ce document comme guide pour évaluer votre conformité avec les exigences des BPF pour les médicaments stériles.

Ces lignes directrices ne sont pas la seule interprétation des règlements sur les BPF et n'abordent pas tous les cas possibles. D'autres moyens de se conformer aux règlements sur les BPF seront considérés lorsqu'accompagnés d'une justification scientifique adéquate. De plus, d'autres approches deviendront peut-être nécessaires avec l'apparition de nouvelles technologies.

Les documents d'orientation sont de nature administrative et n'ont pas force de loi, ils permettent donc une certaine souplesse sur le plan de l'approche. Utilisez ce guide pour définir des approches spécifiques qui répondent à vos besoins uniques.

Principe

1. Portée

La fabrication de médicaments stériles couvre un large éventail de:

- types de produits stériles, tels que:
 - une substance active
 - un excipient
 - un matériau d'emballage primaire
 - une forme posologique finie
- formats d'emballage, d'une unité à plusieurs unités
- procédés allant de systèmes hautement automatisés aux procédés manuels
- technologies telles que:
 - la biotechnologie
 - les systèmes classiques de fabrication de petites molécules
 - les systèmes fermés

La présente annexe fournit des directives générales sur l'application des principes de gestion des risques liés à la qualité (GRQ) dans la conception et le contrôle des installations, de l'équipement, des systèmes et des procédures utilisés pour fabriquer tous les médicaments stériles. L'application des principes de GRQ permet de prévenir la contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine dans le produit final.

Remarque: La GRQ s'applique à l'ensemble de ce document. Les limites, les fréquences ou les plages spécifiques devraient être considérées comme une exigence minimale. Elles sont fournies en raison de l'expérience réglementaire historique des problèmes qui ont été identifiés et qui ont eu une incidence sur la sécurité des patients.

Cette annexe fournit des directives sur la fabrication de médicaments stériles. Cependant, certains principes et certaines directives peuvent être suivis lors de la fabrication d'autres produits qui ne sont pas destinés à être stériles, mais pour lesquels il est jugé important de contrôler et de réduire la contamination microbienne, particulaire, d'endotoxine ou pyrogénique. Les principes et les directives comprennent la stratégie de contrôle de la contamination, la conception des locaux, la classification des salles propres, la qualification, la validation, la surveillance et l'habillement du personnel. Ces autres produits comprennent, par exemple, des liquides, crèmes, onguents et intermédiaires biologiques à faible charge microbienne.

Si, en tant que fabricant, vous choisissez d'appliquer ces lignes directrices à des médicaments non stériles, vous devez clairement documenter les principes que vous avez suivis et la façon dont vous avez démontré votre conformité à ces principes.

2. Principe

2.1 La fabrication de médicaments stériles est assujettie à des exigences particulières afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine.

Les domaines clés suivants devraient être pris en compte:

- i. **L'installation, l'équipement et le procédé** devraient être conçus, qualifiés et/ou validés de façon appropriée et, le cas échéant, faire l'objet d'une vérification continue conformément aux sections pertinentes des Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001).
 - Envisager l'utilisation de technologies appropriées (par exemple, systèmes de barrières à accès restreint, isolateurs, systèmes robotisés, méthodes rapides/de rechange et systèmes de surveillance continue) pour aider à:
 - protéger le produit contre les sources externes potentielles de contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine ou, comme le personnel, les matériaux et le milieu environnant
 - détecter rapidement les contaminants potentiels dans l'environnement et le produit
- ii. **Le personnel** devrait posséder les qualifications, l'expérience, le comportement et la formation adéquats, ainsi qu'une connaissance spécifique des principes liés au contrôle de la contamination au cours des procédés de fabrication, d'emballage et de distribution.
- iii. **Les procédés et les systèmes de surveillance** devraient être conçus, mis en service, qualifiés, surveillés et examinés régulièrement par du personnel possédant des connaissances appropriées en matière de procédés, d'ingénierie et de microbiologie.
- iv. **Les matières premières et les matériaux d'emballage** devraient être adéquatement contrôlés et analysés pour s'assurer que le niveau de charge microbienne et d'endotoxines ou de pyrogènes convient à l'utilisation.

2.2 Les procédés, l'équipement, l'installation et les activités de fabrication devraient être gérés conformément aux principes de la GRQ afin de fournir un moyen proactif d'identifier, d'évaluer scientifiquement et de contrôler les risques potentiels pour la qualité. Les approches de rechange devraient être appuyées par une justification appropriée, une évaluation et une atténuation des risques, et respecter l'intention de la présente annexe.

Les priorités de la GRQ devraient comprendre une conception appropriée de l'installation, de l'équipement et des procédés, suivie de la mise en œuvre de procédures bien conçues et, enfin, de l'application de systèmes de surveillance. Ces systèmes de surveillance démontrent que la conception et les procédures ont été correctement mises en œuvre et qu'elles continuent de répondre aux attentes. La surveillance ou les tests ne garantissent pas à eux seuls la stérilité.

2.3 Une stratégie de contrôle de la contamination (SCC) devrait être mise en œuvre dans l'ensemble de l'installation. Une SCC définit les points de contrôle critiques et évalue l'efficacité de tous les contrôles (conception, procédures, aspects techniques et organisationnels) et des mesures de surveillance utilisées pour gérer les risques liés à la qualité et à l'innocuité des médicaments. La SCC devrait être suffisamment robuste pour assurer la prévention de la contamination.

La SCC devrait être régulièrement révisée et mise à jour, s'il y a lieu. La SCC devrait favoriser l'amélioration continue des méthodes de fabrication et de contrôle. Son efficacité devrait être évaluée dans le cadre de l'examen périodique de la gestion. Il se peut qu'il ne soit pas nécessaire de remplacer les systèmes de contrôle existants qui sont en place et gérés de manière appropriée, mais il convient d'y faire référence dans la SCC. De plus, les interactions connexes entre les systèmes devraient être comprises.

2.4 Le contrôle de la contamination et les mesures prises pour minimiser le risque de contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine comprennent une série d'événements et de mesures interreliées. Celles-ci sont généralement évaluées, contrôlées et surveillées individuellement, mais leur efficacité combinée devrait être prise en compte.

2.5 L'élaboration de la SCC exige des connaissances techniques et des procédés détaillés. Les sources potentielles de contamination sont attribuables aux débris microbiens et cellulaires (par exemple, pyrogènes, endotoxines) ainsi qu'aux particules (par exemple, verre et autres particules visibles et non visibles).

Les éléments qu'il faut considérer dans une SCC devraient inclure:

- i. la conception de l'usine et des procédés, y compris la documentation connexe
- ii. les locaux et l'équipement
- iii. le personnel
- iv. les systèmes auxiliaires
- v. les contrôles des matières premières, y compris les contrôles en cours de fabrication
- vi. les contenants et les systèmes de fermetures des produits
- vii. l'approbation du fournisseur pour les principaux fournisseurs de composants, la stérilisation des composants et des systèmes à usage unique (SUU) et les fournisseurs de services essentiels
- viii. la gestion des activités exécutées en sous-traitance et la disponibilité ou le transfert de renseignements essentiels entre les parties (par exemple, les services de stérilisation exécutés en sous-traitance)
- ix. la gestion des risques liés aux procédés
- x. la validation des procédés
- xi. la validation des procédés de stérilisation
- xii. l'entretien préventif pour maintenir l'équipement, les systèmes auxiliaires et les locaux (entretien planifié et non planifié) à un niveau tel qu'il n'y ait pas de risques additionnels de contamination
- xiii. le nettoyage et la désinfection

- xiv. les systèmes de surveillance, y compris une évaluation de la faisabilité de méthodes de rechange scientifiquement fondées qui optimisent la détection de la contamination de l'environnement
- xv. les mécanismes de prévention, tels que l'analyse des tendances, l'investigation détaillée, la détermination de la cause profonde, les mesures correctives et préventives (MCMP) et les outils d'enquête exhaustifs
- xvi. l'amélioration continue fondée sur toutes ces informations

2.6 La SCC devrait tenir compte de tous les aspects du contrôle de la contamination. Un examen continu et périodique devrait avoir lieu, et des mises à jour devraient être apportées au système de qualité pharmaceutique, le cas échéant. Les changements apportés aux systèmes en place devraient être évalués pour déterminer s'ils ont une incidence sur la SCC avant et après leur mise en œuvre.

2.7 Le fabricant devrait prendre les mesures et les précautions nécessaires pour assurer la stérilité des produits fabriqués dans ses installations. En matière de stérilité ou d'autres aspects de la qualité, il ne faut pas se fier uniquement à un test de procédé terminal ou de produit fini.

3. Système de qualité pharmaceutique (SQP)

3.1 La fabrication de médicaments stériles est une activité complexe assujettie à des contrôles et des mesures précis permettant d'assurer la qualité des produits fabriqués.

Le système de qualité pharmaceutique (SQP) du fabricant devrait décrire les exigences particulières de la fabrication de médicaments stériles. Le SQP devrait également veiller à ce que toutes les activités soient efficacement contrôlées afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine des médicaments stériles.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les exigences du SQP, consultez la section 4 des :

- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)

Le SQP pour la fabrication de médicaments stériles devrait également garantir les points suivants :

- i. Un système efficace de gestion des risques est intégré dans tous les domaines du cycle de vie du produit afin de minimiser la contamination microbienne et d'assurer la qualité des médicaments stériles fabriqués
- ii. Le fabricant possède une connaissance et une expertise suffisantes des produits ainsi que de l'équipement, des méthodes d'ingénierie et de fabrication qui ont une incidence sur la qualité du produit
- iii. L'analyse de la cause profonde de la défaillance des procédures, des procédés ou des équipements est effectuée de façon à ce que le risque lié au produit soit correctement identifié et compris, et que des MCMP adaptées soient mises en œuvre
- iv. La gestion des risques est appliquée lors du développement et de la mise à jour de la SCC, afin d'identifier, d'évaluer, de réduire ou d'éliminer (le cas échéant) et de contrôler les risques de contamination
 - la gestion des risques devrait être documentée et inclure la justification des décisions prises en matière de réduction des risques et d'acceptation du risque résiduel
- v. La haute direction supervise l'état de contrôle tout au long du cycle de vie de l'installation et du produit
 - cela inclut un examen régulier des résultats de la gestion des risques dans le cadre de la gestion continue de la qualité, lors d'un changement, en cas d'émergence d'un problème important et lors de l'examen périodique de la qualité du produit
- vi. Les procédés de finition, d'entreposage et de transport des médicaments stériles ne compromettent pas les produits
 - ils tiennent compte de l'intégrité du contenant, des risques de contamination et de la prévention de la dégradation
 - ils garantissent que les produits sont entreposés et conservés conformément aux conditions d'entreposage autorisées

- vii. Les personnes responsables de la certification et de la libération des médicaments stériles ont un accès approprié aux renseignements relatifs à la fabrication et à la qualité, et ont des connaissances et une expérience suffisantes de la fabrication des médicaments stériles et des attributs critiques de qualité qui y sont associés
- ils sont en mesure de déterminer si les médicaments stériles ont été fabriqués conformément aux spécifications autorisées et au procédé approuvé et s'ils répondent aux critères de qualité requis

3.2 Toutes les non-conformités, telles que les échecs liés au test de stérilité, les écarts liés à la surveillance environnementale ou aux procédures établies, devraient faire l'objet d'une enquête appropriée avant qu'un lot ne soit certifié et libéré. Cette enquête devrait déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du procédé et du produit et si d'autres procédés ou lots sont susceptibles d'être touchés.

Le fabricant devrait justifier et consigner la raison d'inclure ou d'exclure un produit ou un lot de la portée de l'enquête.

4. Locaux

4.1 La fabrication de médicaments stériles devrait se faire dans des salles propres appropriées. L'accès à celles-ci devrait se faire par des vestiaires conçus comme des sas pour le personnel, l'équipement et le matériel. Les salles propres et les vestiaires devraient être entretenus selon une norme de propreté appropriée et être alimentés avec de l'air filtré à l'aide de filtres d'une efficacité appropriée. Les mesures de contrôle et de surveillance devraient être justifiées scientifiquement et l'état des conditions environnementales des salles propres, des sas et des trappes de passage devrait être évalué efficacement.

4.2 Des mesures techniques et opérationnelles appropriées devraient être prises pour séparer les opérations de préparation des composants, de préparation des produits et de remplissage au sein de la salle propre ou de l'installation, afin d'éviter tout mélange et toute contamination.

4.3 Les systèmes de barrières à accès restreint (SBAR) ou les isolateurs peuvent aider à garantir les conditions requises et à réduire au minimum la contamination microbienne associée aux interventions humaines directes dans la zone critique. Leur utilisation devrait être considérée dans la SCC. Le fabricant devrait justifier l'utilisation d'approches de rechange aux SBAR ou isolateurs.

4.4 Il y a 4 classes de salles ou d'aires propres:

Classe A: Cette salle propre est la zone critique pour les opérations à haut risque (par exemple, ligne de remplissage aseptique, zone de remplissage, bols de bouchons, emballages primaires ouverts, ou points de raccordements aseptiques sous protection de l'air primaire). Normalement, de telles conditions sont fournies par une protection localisée du débit d'air, comme des systèmes de flux d'air unidirectionnel, des SBAR ou des isolateurs. Le maintien du flux unidirectionnel devrait être démontré et validé dans toute la zone de classe A. Les installations, l'équipement, les procédés et les procédures devraient être conçus de manière à réduire au minimum l'intervention directe des opérateurs (par exemple, sans la protection d'une barrière et de système clos type « boîte à gants ») dans la zone de classe A.

Classe B: Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A (lorsqu'il ne s'agit pas d'un isolateur). Les différences de pression d'air devraient être surveillées en permanence. Les salles propres de classe inférieure à la classe B peuvent être prises en considération là où la technologie d'isolation est utilisée (voir l'information sur l'environnement immédiat des isolateurs sous 4.20 de la section Technologies des barrières).

Classes C et D: Il s'agit de salles propres destinées aux étapes moins critiques de la fabrication par remplissage aseptique des médicaments stériles ou constituant l'environnement immédiat des isolateurs. Elles peuvent également être utilisées pour préparer/remplir des produits stérilisés en phase terminale. (Pour plus de

détails sur les activités de stérilisation terminale, visitez la section Production et technologies spécifiques.)

4.5 Dans les salles propres et les zones critiques, toutes les surfaces exposées devraient être lisses, imperméables et ininterrompues afin de réduire au minimum la perte ou l'accumulation de particules ou de microorganismes.

4.6 Afin de réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, il ne devrait pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les tablettes, les placards et l'équipement devraient être minimaux. Les portes devraient être conçues de manière à éviter les recoins difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes peuvent être indésirables pour cette raison.

4.7 Les matériaux utilisés pour la construction de la salle propre et les articles utilisés dans la salle devraient générer un minimum de particules. Ils devraient permettre l'application répétée d'agents nettoyants, de désinfectants et de sporicides.

4.8 Les plafonds devraient être conçus et scellés pour éviter toute contamination provenant de l'espace situé au-dessus.

4.9 Les éviers et les tuyaux d'évacuation devraient être interdits dans les aires de classes A et B. Dans d'autres aires, des clapets antiretour devraient être installés entre la machine ou l'évier et les tuyaux d'évacuation. Des siphons de sol munis de joints hydrauliques pour empêcher les refoulements devraient être posés dans les salles propres de classification inférieure. Ils devraient être régulièrement nettoyés, désinfectés et entretenus.

4.10 Le transfert de l'équipement et du matériel entrant et sortant des salles propres et des zones critiques est l'une des principales sources potentielles de contamination. Il faut évaluer toute activité susceptible de compromettre la propreté des salles propres ou de la zone critique. Lorsque ces activités ne peuvent pas être éliminées, des contrôles appropriés devraient être mis en œuvre.

4.11 Un procédé unidirectionnel devrait être suivi pour transférer le matériel, l'équipement et les composants dans les aires de classe A ou B. Dans la mesure du possible, les articles devraient être stérilisés et introduits dans ces zones au moyen de stérilisateur à double accès (par exemple, un autoclave à 2 portes ou un four ou tunnel de dépyrogénéation) scellés dans le mur.

Lorsqu'il n'est pas possible de stériliser les articles avant leur transfert, il convient de valider et de mettre en œuvre une procédure qui n'introduit pas de contamination. Parmi les exemples de procédures, on peut citer l'utilisation d'un procédé efficace de désinfection lors du transfert, de systèmes de transfert rapide pour les isolateurs ou, pour les matières gazeuses ou liquides, d'un filtre qui retient les bactéries.

Un processus distinct et unidirectionnel devrait être suivi pour sortir les matériaux, les déchets et les échantillons environnementaux des aires de classe A et B. Si cela n'est pas possible, il convient d'envisager de déplacer le matériel entrant et sortant

à des moments différents et d'appliquer des contrôles afin d'éviter toute contamination potentielle des articles entrants.

4.12 Les sas devraient être conçus de manière à assurer une séparation physique, à réduire au minimum la contamination microbienne et particulaire des différentes aires, et à être utilisés lorsque le matériel et le personnel passent d'une classe à l'autre. Les sas utilisés pour les mouvements de personnel devraient, dans la mesure du possible, être séparés de ceux utilisés pour les mouvements de matériel. Lorsque cela n'est pas possible, il convient d'envisager de faire circuler le personnel et les matériaux à des moments différents.

Il convient de purger efficacement les sas avec de l'air filtré afin de garantir le maintien de la classe de la salle propre. L'état final du sas devrait, à l'état « non opérationnel », avoir le même degré de propreté (particules viables et totales) que la salle propre à laquelle il mène.

Il est souhaitable d'utiliser des vestiaires séparés pour l'entrée et la sortie de l'aire de classe B. Lorsque cela n'est pas possible, envisager de diviser la période entre les activités d'entrée et de sortie. Lorsque la SCC indique que le risque de contamination est élevé, des vestiaires distincts pour entrer et sortir des aires de production devraient être utilisés.

Les sas devraient être conçus comme suit:

- i. **Sas pour le personnel:** Zones de propreté croissante utilisées pour l'entrée du personnel (par exemple, d'une zone de classe D à une zone de classe C à une zone de classe B). En général, les installations de lavage des mains ne devraient se trouver que dans les vestiaires ne donnant pas directement accès à la zone de classe B.
- ii. **Sas pour le matériel:** Utilisé pour le transfert du matériel et de l'équipement.
 - Seuls le matériel et les équipements figurant sur une liste approuvée et évalués lors de la validation du procédé de transfert devraient être transférés dans les zones de classe A ou B par le biais d'un sas ou de trappes de passage. Les équipements et matériels destinés à être utilisés dans la zone de classe A devraient être protégés lors de leur transfert dans la zone de classe B. Les articles non approuvés qui doivent être transférés devraient être approuvés au préalable en tant qu'exception. Les mesures appropriées d'évaluation et d'atténuation des risques devraient être appliquées et consignées conformément à la SCC du fabricant. Elles devraient inclure un programme de désinfection et de surveillance spécifique approuvé par l'assurance de la qualité.
 - Les trappes de passage devraient être conçues de manière à protéger l'environnement de plus haute classe, par exemple en purgeant avec une alimentation en air filtré active.
 - Le matériel ou l'équipement déplacé des zones de classe inférieure ou non classifiées vers les zones de classe supérieure devrait être nettoyé

et désinfecté en fonction du risque et conformément aux exigences de la SCC.

4.13 Les portes d'entrée et de sortie des trappes de passage et des sas (pour le matériel et le personnel) ne devraient pas être ouvertes en même temps. Pour les sas menant aux zones de classe A et B, un système de verrouillage devrait être utilisé. Pour les sas qui mènent aux zones de classe C et D, il faudrait, au minimum, utiliser un système d'avertissement visuel ou sonore. Lorsque cela est nécessaire pour maintenir la séparation des zones, il convient de prévoir un délai entre la fermeture et l'ouverture des portes munies d'un système de verrouillage.

4.14 Les salles propres devraient être alimentées par un système d'air filtré qui maintient une pression positive et/ou un débit d'air par rapport à l'environnement immédiat d'un niveau inférieur dans toutes les conditions d'opération. L'alimentation en air filtré devrait balayer efficacement la zone. La différence de pression dans des salles adjacentes de classification différente devrait être d'au moins 10 pascals (valeur recommandée). Une attention particulière devrait être portée à la protection de la zone critique.

Il faudra peut-être modifier les différentes recommandations concernant l'alimentation et la pression en air lorsqu'il devient nécessaire de contenir certaines matières, par exemple, des matières ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs, bactériens ou à virus vivant. Les modifications peuvent comprendre des sas sous pression positive ou négative qui empêchent les matières dangereuses de contaminer les zones environnantes. Il peut être nécessaire pour certaines opérations de décontaminer les installations (par exemple, les salles propres et les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation [CVCA]) et de traiter l'air qui quitte une aire propre. Lorsque le confinement exige que l'air circule dans une zone critique, la source de l'air devrait provenir d'une zone de même classe ou de classe supérieure.

4.15 La circulation du flux d'air à l'intérieur des salles et des zones propres devrait être visualisée afin de démontrer que:

- le flux d'air ne passe pas d'une zone de qualité inférieure à une zone de classe supérieure
- l'air ne circule pas depuis des zones moins propres (telles que le plancher) ou au-dessus d'opérateurs ou d'équipements susceptibles de transférer de la contamination vers des zones de classe supérieure

Si un flux d'air unidirectionnel est requis, des études de visualisation devraient être réalisées pour déterminer la conformité. Pour obtenir des renseignements sur la classification des salles ou des aires propres, consulter 4.4 de la section Locaux. Pour obtenir des renseignements sur la conception de la technologie et des procédés, consulter 4.19 de la section Technologies des barrières.

Une fois remplis, les produits fermés sont transférés dans une salle propre adjacente de classification inférieure par un petit point d'évacuation. Les études de visualisation du débit d'air devraient démontrer que l'air des salles propres de classe inférieure ne pénètre pas dans l'aire de classe B. Lorsqu'il est démontré que

les mouvements d'air constituent un risque de contamination pour la zone propre ou la zone critique, des mesures correctives, telles que l'amélioration de la conception, devraient être mises en œuvre. Des études sur les schémas de circulation de l'air devraient être menées à la fois en mode « non opérationnel » et en mode « opérationnel » (par exemple, en simulant des interventions de l'opérateur) et les enregistrements vidéo des schémas de circulation de l'air devraient être conservés. Les résultats de ces études devraient être documentés et pris en compte lorsque des travaux sont entrepris pour établir le programme de surveillance environnementale de l'installation.

4.16 Des indicateurs de différences de pression d'air devraient être installés entre les salles propres ou entre les isolateurs et leur environnement immédiat. La SCC devrait prendre en compte les valeurs de consigne et les différences de pression d'air qui ont été identifiées comme critiques.

Les différences de pression d'air critiques devraient être continuellement surveillées et enregistrées. Un système d'avertissement devrait être mis en place pour signaler instantanément et avertir les opérateurs de toute défaillance de l'alimentation en air ou de toute réduction des différences de pression d'air (en dessous des limites fixées pour celles qui sont identifiées comme critiques). Le signal d'avertissement ne devrait pas être annulé sans évaluation et sans élaboration d'une procédure décrivant les étapes à suivre lorsqu'un signal d'avertissement est déclenché. Lorsque des délais d'alarme sont établis, ils devraient être évalués et justifiés dans la SCC. D'autres différences de pression d'air devraient être surveillées et enregistrées à intervalles réguliers.

4.17 Les installations devraient être conçues de manière à permettre l'observation et la supervision des activités de production depuis l'extérieur des zones de classes A et B (par des fenêtres ou des caméras à distance offrant une vue complète de la zone et des procédés). Il convient de tenir compte de cette exigence lors de la conception de nouvelles installations ou de la rénovation d'installations existantes.

Technologies des barrières

4.18 Les isolateurs ou les SBAR, qui sont des technologies différentes, et les procédés connexes devraient être conçus pour assurer la protection, en séparant l'environnement de classe A de l'environnement de la pièce dans laquelle ils se trouvent. Les risques liés à l'entrée ou au retrait d'articles au cours du traitement devraient être réduits au minimum et soutenus par des technologies de transfert à haute capacité ou des systèmes validés qui préviennent efficacement la contamination et sont adaptés à la technologie concernée.

4.19 La conception de la technologie et des procédés mis en place dans la zone critique devrait garantir le maintien de conditions appropriées pour protéger le produit exposé pendant les opérations.

i. **Isolateurs:**

- a. La conception des isolateurs ouverts devrait assurer des conditions de classe A avec une protection de l'air primaire dans la zone critique et

un flux d'air unidirectionnel qui se déplace au-dessus et à l'écart des produits exposés pendant le traitement.

- b. La conception des isolateurs fermés devrait assurer des conditions de classe A avec une protection adéquate pour les produits exposés pendant le traitement. Le flux d'air peut ne pas être totalement unidirectionnel dans les isolateurs fermés où des opérations simples sont effectuées. Toutefois, un flux d'air turbulent ne devrait pas augmenter le risque de contamination du produit exposé. Lorsque des lignes de procédé sont installées dans des isolateurs fermés, il convient de garantir des conditions de classe A avec une protection de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel qui balaie les produits exposés et s'en éloigne pendant le procédé.
- c. Les isolateurs à pression négative ne devraient être utilisés que lorsqu'il est essentiel de confiner le produit (par exemple, les produits radiopharmaceutiques) et des mesures spécialisées de contrôle des risques devraient être appliquées pour s'assurer que la zone critique n'est pas compromise.

ii. **SBAR:**

La conception du SBAR devrait assurer des conditions de classe A avec un flux d'air unidirectionnel et une protection de l'air primaire dans la zone critique. Un flux d'air positif devrait être maintenu de la zone critique à l'environnement immédiat.

4.20 L'environnement immédiat des isolateurs ou des SBAR devrait permettre de réduire au minimum le risque de transfert de la contamination.

i. **Isolateurs:**

- a. L'environnement immédiat des isolateurs ouverts devrait généralement correspondre au minimum à la classe C. L'environnement immédiat des isolateurs fermés devrait correspondre au minimum à la classe D. La décision relative à la classe de l'environnement immédiat devrait être basée sur une évaluation des risques et justifiée dans la SCC.
- b. Les éléments clés à prendre en compte lors de l'évaluation des risques d'un isolateur pour la SCC devraient inclure, par exemple, les éléments suivants:
 - Programme de décontamination biologique
 - Ampleur de l'automatisation
 - Incidence des manipulations à l'aide de gants qui peuvent potentiellement compromettre la protection de l'air primaire des points critiques du procédé
 - Incidence de la perte potentielle de l'intégrité de la barrière ou des gants
 - Mécanismes de transfert utilisés
 - Activités comme l'installation ou l'entretien, qui peuvent nécessiter l'ouverture des portes avant la décontamination biologique finale de l'isolateur

- c. Lorsque d'autres risques liés au procédé sont identifiés, un environnement immédiat de classe supérieure devrait être envisagé, à moins que la SCC ne le justifie de façon appropriée.
 - d. Des études sur les schémas de circulation de l'air devraient être réalisées aux interfaces des isolateurs ouverts afin de démontrer l'absence d'entrée d'air.
- ii. **SBAR:**
L'environnement immédiat utilisé pour le traitement aseptique devrait correspondre au minimum à la classe B et des études de schéma de circulation de l'air devraient être réalisées pour démontrer l'absence de pénétration d'air pendant les interventions, y compris les ouvertures de porte, le cas échéant.

4.21 Les matériaux utilisés pour les systèmes de gants (pour les isolateurs et les SBAR) devraient avoir une résistance mécanique et chimique appropriée. La SCC devrait indiquer la fréquence à laquelle les gants devraient être remplacés.

i **Isolateurs:**

- a Les essais d'étanchéité du système de gants devraient être effectués selon une méthode qui a été démontrée comme adaptée à la tâche et à la criticité. Les essais devraient être effectués à des intervalles définis. En général, les tests d'intégrité des gants devraient être effectués, au minimum, au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des tests supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la durée de la campagne validée.
- b La surveillance de l'intégrité des gants devrait comprendre une inspection visuelle à chaque utilisation et à la suite de toute manipulation qui pourrait nuire à l'intégrité du système.
- c Pour les activités de traitement aseptique manuel dans le cadre desquelles des unités uniques ou des lots de petite taille sont produits, la fréquence de la vérification de l'intégrité peut être basée sur d'autres critères, tels que le début et la fin de chaque session de fabrication.
- d Les tests d'intégrité/de fuite des systèmes d'isolation devraient être effectués à des intervalles définis.

ii **SBAR:**

Les gants utilisés dans la zone de classe A devraient être stérilisés avant l'installation et stérilisés ou décontaminés biologiquement de façon efficace par une méthode validée avant chaque campagne de fabrication. S'ils sont exposés à l'environnement immédiat pendant les opérations, ils devraient être désinfectés à l'aide d'une méthode approuvée après chaque exposition. Les gants devraient être examinés visuellement à chaque utilisation et leur intégrité devrait être vérifiée à intervalles réguliers.

4.22 Les méthodes de décontamination (nettoyage et décontamination biologique et, le cas échéant, inactivation du matériel biologique) devraient être définies et contrôlées de façon appropriée. Le procédé de nettoyage précédant l'étape de

décontamination biologique est essentiel. Les résidus qui subsistent peuvent nuire à l'efficacité du procédé de décontamination.

Des preuves devraient démontrer que les agents de nettoyage et de décontamination biologique utilisés n'ont pas d'effets négatifs sur le produit fabriqué dans le SBAR ou l'isolateur.

i. **Pour les isolateurs:**

Le procédé de décontamination biologique de l'intérieur devrait être automatisé, validé et contrôlé selon des paramètres de cycle définis, et inclure un agent sporicide sous une forme appropriée (par exemple, sous forme gazeuse ou vaporisée). Les gants devraient être bien étirés et les doigts devraient être séparés pour assurer le contact avec l'agent. Les méthodes utilisées (nettoyage et décontamination biologique sporicide) devraient permettre d'enlever tout microorganisme viable des surfaces intérieures et de la zone critique de l'isolateur.

ii. **Pour le SBAR:**

La désinfection sporicide devrait comprendre l'application systématique d'un agent sporicide à l'aide d'une méthode validée. La méthode devrait couvrir toutes les surfaces intérieures et garantir que l'environnement est adapté au traitement aseptique.

Qualification de l'équipement des salles propre et des dispositifs à air propre

4.23 L'équipement des salles propres et les dispositifs à air propre, comme les générateurs de flux d'air unidirectionnels, les SBAR et les isolateurs, devraient être qualifiés en fonction des caractéristiques requises de l'environnement. L'environnement dans lequel chaque opération de fabrication est effectuée exige un niveau approprié de propreté à l'état opérationnel afin de minimiser le risque de contamination du produit ou du matériel manipulé. Des niveaux de propreté appropriés devraient être maintenus dans les modes « non opérationnel » et « opérationnel ».

4.24 L'équipement des salles propres et les dispositifs à air propre devraient être qualifiés à l'aide d'une méthodologie conforme aux exigences de l'un ou l'autre des documents suivants:

- [Guide sur la validation – Médicaments et activités de soutien \(GUI-0029\)](#) (Santé Canada)
- [PIC/S Annex 15 – Qualification and validation \(PIC/S\)](#) (en anglais)

La qualification des salles propres (y compris leur classification) devrait être clairement différenciée de la surveillance opérationnelle de l'environnement.

4.25 La qualification de l'équipement des salles propres et des dispositifs à air propre est le procédé global d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un dispositif à air propre classifié par rapport à son utilisation prévue.

Dans le cadre des exigences de qualification du [Guide sur la validation – Médicaments et activités de soutien de Santé Canada \(GUI-0029\)](#) (ou de l'[annexe 15 du PIC/S – Qualification and validation](#)), la qualification des salles propres et des dispositifs à air propre devrait comprendre (le cas échéant, pour la conception et l'opération de l'installation):

- i. des tests d'étanchéité et d'intégrité du système de filtration installé
- ii. des tests de débit d'air pour le volume et la vitesse
- iii. un test de différence de pression d'air
- iv. un test de direction du flux d'air et de visualisation
- v. une évaluation de la contamination microbienne de l'air et des surfaces
- vi. un test de mesure de température
- vii. un test d'humidité relative
- viii. un test de récupération
- ix. un essai d'étanchéité du confinement

La série de normes ISO 14644 contient des références sur la qualification des salles propres et des dispositifs à air propre.

4.26 La classification des salles propres fait partie de la qualification des salles propres. Il s'agit d'une méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification pour une salle propre ou un dispositif à air propre, en mesurant la concentration totale de particules. Les activités de classification devraient être planifiées et menées de manière à éviter toute incidence sur le procédé ou la qualité du produit. Par exemple, la classification initiale devrait avoir lieu pendant les opérations simulées et la reclassification pendant les opérations simulées ou la simulation du procédé aseptique (SPA).

4.27 Pour la classification des salles propres, le total des particules de taille supérieure ou égale à 0,5 et 5 µm devrait être mesuré. Cette mesure devrait être effectuée en mode non opérationnel et lors d'opérations simulées conformément aux limites spécifiées au tableau 1.

Tableau 1: Concentration maximale autorisée de particules en suspension (par classe)

Class e	Nombre maximal autorisé de particules/m ³ de taille supérieure ou égale à celle mentionnée au tableau			
	≥ 0,5 µm		≥5,0 µm	
	Mode non opérationnel	Mode opérationnel	Mode non opérationnel	Mode opérationnel
A	3 520	3 520	Non défini ^a	Non défini ^a

B	3 520	352 000	Non défini ^a	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéterminé ^b	29 300	Non prédéterminé ^b

^a Une classification comprenant des particules de 5 µm peut être envisagée en fonction de la SCC ou des tendances historiques.

^b Pour la classification D, aucune limite en « mode opérationnel » n'est définie. Le fabricant devrait fixer des limites opérationnelles fondées sur une analyse des risques et sur des données historiques, le cas échéant.

4.28 En ce qui concerne la classification de la salle propre, le nombre minimum de sites de prélèvement et leur emplacement sont définis dans la norme ISO 14644-1. Pour la zone de traitement aseptique et son environnement immédiat (zones de classe A et B, respectivement), il convient d'envisager des sites d'échantillonnage supplémentaires et d'évaluer toutes les zones de procédé critiques, comme le point de remplissage et les bols d'alimentation des dispositifs de fermeture des contenants. L'emplacement des sites de procédé critiques devrait être déterminé en se fondant sur un procédé documenté d'évaluation des risques et la connaissance du procédé et des opérations exécutés dans la zone.

4.29 La classification des salles propres devrait être effectuée en mode « non opérationnel » et en mode « opérationnel ».

- i. L'état « non opérationnel » est l'état dans lequel l'installation de tous les systèmes auxiliaires est terminée, y compris tout système CVCA en état de marche, l'équipement de fabrication principal étant installé comme spécifié, mais ne fonctionnant pas et sans personnel présent dans la salle.
- ii. L'état « opérationnel » est l'état dans lequel l'installation de la salle propre est complète, le système de CVCA est entièrement opérationnel, l'équipement est installé et fonctionne dans le mode de fonctionnement défini par le fabricant, avec le nombre maximum de membres du personnel effectuant ou simulant un travail opérationnel de routine.
- iii. Les limites de particules totales indiquées au tableau 1 pour l'état « non opérationnel » devraient être atteintes après une période « d'épuration » une fois les opérations et les activités de libération/nettoyage des lignes achevées. La période « d'épuration » (valeur recommandée de moins de 20 minutes) devrait être déterminée lors de la qualification des salles, documentée et respectée dans les procédures visant à rétablir un état de propreté qualifié en cas de perturbation pendant le fonctionnement.

4.30 La vitesse de l'air fourni par les systèmes de flux d'air unidirectionnels, y compris l'emplacement où la vitesse de l'air est mesurée, devrait être clairement justifiée dans le protocole de qualification. La vitesse de l'air devrait être conçue, mesurée et maintenue de manière à garantir qu'un mouvement d'air unidirectionnel approprié protège le produit et les composants ouverts en position de travail (par exemple, lorsque des opérations à haut risque sont effectuées et que le produit et/ou les composants sont exposés). Les systèmes de circulation d'air unidirectionnelle devraient fournir une vitesse d'air homogène comprise entre 0,36

et 0,54 m/s (valeur recommandée) en position de travail, sauf justification scientifique contraire dans la SCC. Les résultats des études de visualisation du débit d'air devraient être en corrélation avec la mesure de la vitesse de l'air.

4.31 Le niveau de contamination microbienne des salles propres devrait être déterminé dans le cadre de la qualification des salles propres. Le nombre de points d'échantillonnage devrait être fondé sur une évaluation des risques documentée et les résultats obtenus lors de la classification des salles, les études de visualisation de l'air et la connaissance du procédé et des opérations effectuées dans la zone. Les limites maximales de contamination microbienne pendant la qualification sont indiquées pour chaque classe au tableau 2. La qualification devrait comprendre les états « non opérationnel » et « opérationnel ».

Tableau 2: Limites de contamination microbienne recommandées

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Plaques de sédimentation (diamètre 90 mm), UFC/4 heures ^a	Plaques de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque
A	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

^a Les plaques de sédimentation devraient être exposées pendant la durée des opérations et changées au besoin après un maximum de 4 heures. Le temps d'exposition devrait être basé sur les études de récupération et ne devrait pas permettre la dessiccation du milieu utilisé.

Remarques: 1. Toutes les méthodes indiquées au tableau pour une classe spécifique devraient être utilisées pour qualifier la zone de cette classe spécifique. Si une méthode indiquée au tableau n'est pas utilisée ou si des méthodes de rechange sont utilisées, l'approche adoptée devrait être dûment justifiée. 2. Les limites sont appliquées en utilisant le dénombrement des UFC tout au long du document. Si des technologies nouvelles ou différentes présentent des résultats différents de ceux du dénombrement des UFC, le fabricant devrait justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les mettre en corrélation avec le dénombrement des UFC. 3. Pour la qualification de l'habillement du personnel, les limites indiquées au tableau 6 pour les plaques de contact et les empreintes de gants devraient s'appliquer. 4. Les méthodes d'échantillonnage ne devraient pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

4.32 La requalification des salles propres et des dispositifs à air propre devrait être effectuée à intervalles réguliers, conformément aux procédures établies. La requalification devrait inclure au minimum les éléments suivants:

- i. Classification des salles propres (concentration totale de particules)
- ii. Test d'intégrité des filtres finaux
- iii. Mesure du volume d'air
- iv. Vérification de la différence de pression d'air entre les salles

v. Test de vélocité de l'air

Remarque: Pour les aires de classes B, C et D, le test de vélocité de l'air devrait être effectué conformément à une évaluation des risques documentée dans la SCC. Toutefois, il est nécessaire pour les zones de remplissage qui ont un flux d'air unidirectionnel (par exemple, lors du remplissage de produits stérilisés en phase terminale ou l'environnement immédiat d'aire de classe A et SBAR). Pour les classes dont le flux d'air n'est pas unidirectionnel, une mesure du test de récupération devrait remplacer le test de vélocité.

Les intervalles de temps maximum pour la requalification sont les suivants:

- 6 mois pour les classes A et B
- 12 mois pour les classes C et D

Une requalification appropriée comprenant au moins les essais susmentionnés devrait également être effectuée après:

- la prise de mesures correctives visant à remédier à une situation de non-conformité d'un équipement ou d'une installation
- les changements apportés à l'équipement, aux installations ou aux procédés

Le procédé de gestion des modifications devrait être utilisé pour déterminer l'importance d'un changement. Voici quelques exemples de changements à prendre en compte:

- i. Interruption du mouvement de l'air qui touche l'installation
- ii. Modification de la conception de la salle propre ou des paramètres de réglage opérationnels du système CVCA
- iii. Entretien spécial ayant une incidence sur l'installation (par exemple, changement des filtres finaux)

Désinfection

4.33 La désinfection des salles propres est particulièrement importante. Les salles propres devraient être nettoyées et désinfectées en profondeur conformément à un programme écrit.

Pour que la désinfection soit efficace, il convient de procéder à un nettoyage préalable afin d'éliminer les contaminants des surfaces. Les programmes de nettoyage devraient enlever efficacement les résidus de désinfectant. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types afin que leur utilisation combinée soit efficace contre les bactéries et les champignons. La désinfection devrait également comprendre l'utilisation régulière d'un agent sporicide.

Un contrôle régulier devrait être effectué pour évaluer l'efficacité du programme de désinfection et détecter les changements dans les types de flore microbienne (par exemple, les organismes résistants au régime de désinfection actuellement utilisé).

4.34 Les études de validation devraient démontrer le caractère approprié et l'efficacité des désinfectants dans les conditions d'utilisation et sur le type de matériau de surface, ou sur un matériau représentatif si cela se justifie. Ces études devraient également étayer les périodes de péremption des solutions préparées.

4.35 Les désinfectants et les détergents utilisés dans les zones de classe A et B devraient être stériles avant d'être utilisés. Les désinfectants utilisés dans les zones de classe C et D devraient être stériles lorsque la SCC le prévoit. Les désinfectants et les détergents qui sont dilués/préparés par le fabricant de médicaments stériles devraient l'être de façon à prévenir la contamination et être surveillés pour détecter la contamination microbienne.

Les solutions diluées devraient être conservées dans des contenants préalablement nettoyés (et stérilisés, le cas échéant) et ne devraient être entreposées que pendant la période définie. Si les désinfectants et les détergents sont fournis « prêts à l'emploi », les résultats des certificats d'analyse ou de conformité peuvent être acceptés sous réserve de la qualification appropriée du fournisseur.

4.36 Lorsque la fumigation ou la désinfection à la vapeur (par exemple, le peroxyde d'hydrogène en phase gazeuse) est utilisée pour les salles propres et les surfaces connexes, l'efficacité de l'agent fumigateur et du système de dispersion devrait être connue et validée.

5. Équipement

5.1 Une description écrite détaillée de la conception de l'équipement devrait être disponible (y compris les diagrammes de procédé et d'instrumentation, le cas échéant). Cela devrait faire partie du dossier de qualification initial et être tenu à jour.

5.2 Les exigences en matière de surveillance de l'équipement devraient être définies dans les « spécifications des besoins des utilisateurs » et au début du développement, puis confirmées pendant la qualification. Les alarmes relatives au procédé et à l'équipement devraient être enregistrées et une évaluation des tendances devrait être réalisée. La fréquence à laquelle les alarmes sont évaluées devrait être fonction de leur importance, les alarmes critiques étant examinées immédiatement.

5.3 Dans la mesure du possible, l'équipement, les appareils et les services devraient être conçus et installés de façon à ce que les opérations, l'entretien et les réparations puissent être effectués à l'extérieur de l'aire propre. Si l'entretien doit être effectué dans la salle propre et que les normes requises de propreté et/ou d'asepsie ne peuvent pas être maintenues, des précautions devraient être prises. Celles-ci pourraient consister à limiter l'accès à la zone de travail au personnel spécifié et à élaborer des protocoles de travail et des procédures d'entretien clairement définis. Des mesures supplémentaires de nettoyage, de désinfection et de surveillance de l'environnement devraient également être considérées. Les équipements nécessitant une stérilisation devraient être stérilisés, autant que possible, une fois le réassemblage terminé.

5.4 Le procédé de nettoyage devrait être validé de manière à pouvoir:

- i. enlever tout résidu ou débris susceptibles de nuire à l'efficacité de l'agent désinfectant utilisé
- ii. réduire au minimum la contamination chimique, microbienne et particulaire du produit pendant le procédé et avant la désinfection

5.5 Pour les procédés aseptiques, les pièces en contact direct et indirect avec le produit devraient être stérilisées. Les pièces en contact direct avec le produit sont celles que le produit traverse, comme les aiguilles de remplissage ou les pompes. Les pièces en contact indirect avec le produit sont des pièces d'équipement qui n'entrent pas en contact avec le produit, mais qui peuvent entrer en contact avec d'autres surfaces stérilisées, dont la stérilité est essentielle à la stérilité globale du produit. Les bols et les guides de bouchons, ainsi que les composants stérilisés, sont des exemples de pièces en contact indirect avec le produit.

5.6 Tous les équipements tels que les stérilisateur, les systèmes de traitement de l'air (y compris la filtration de l'air) et les systèmes d'eau devraient faire l'objet d'une qualification, d'une surveillance et d'un entretien planifié. Une fois l'entretien terminé, leur remise en service devrait être approuvée.

5.7 L'incidence potentielle d'un entretien non planifié des équipements essentiels à la stérilité du produit devrait être évaluée et consignée.

5.8 Un tapis roulant d'un convoyeur ne devrait pas traverser une séparation entre une aire de classe A ou B et une aire de fabrication où l'air est moins propre, sauf s'il est continuellement stérilisé (par exemple, dans un tunnel de stérilisation).

5.9 Les compteurs de particules, y compris les tubes d'échantillonnage, devraient être qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant pour le diamètre du tube et les rayons de courbure devraient être prises en compte. La longueur du tube ne devrait généralement pas dépasser 1 m, sauf si cela est justifié, et le nombre de coudes devrait être réduit au minimum.

Les compteurs de particules portables dotés d'une courte longueur de tube d'échantillonnage devraient être utilisés à des fins de classification. Les têtes d'échantillonnage isocinétiques devraient être utilisées dans des systèmes de flux d'air unidirectionnels, orientées de manière appropriée et positionnées aussi près que possible de l'endroit critique afin de garantir la représentativité des échantillons.

6. Systèmes auxiliaires

6.1 La nature et l'étendue des contrôles appliqués aux systèmes auxiliaires devraient être proportionnelles au risque pour la qualité du produit associé à ces systèmes. L'incidence devrait être déterminée au moyen d'une évaluation des risques et documentée dans le cadre de la SCC.

6.2 En général, les systèmes à risque élevé sont ceux qui:

- i. entrent en contact direct avec le produit (par exemple, eau pour le lavage et le rinçage, gaz et vapeur pour la stérilisation)
- ii. entrent en contact avec des matériaux qui finiront par faire partie du produit
- iii. entrent en contact avec des surfaces qui entrent en contact avec le produit
- iv. ont une incidence directe sur le produit d'autres façons

6.3 Les systèmes auxiliaires devraient être conçus, installés, qualifiés, utilisés, entretenus et surveillés afin de garantir que le système fonctionne comme prévu.

6.4 Les résultats pour les paramètres critiques et les attributs de qualité critiques des systèmes auxiliaires à haut risque devraient faire l'objet d'une analyse régulière des tendances afin de s'assurer que les capacités du système demeurent appropriées.

6.5 Les dossiers d'installation des systèmes auxiliaires devraient être conservés tout au long du cycle de vie du système. Ces dossiers devraient inclure des dessins et des diagrammes schématiques à jour, des listes de matériaux de construction et les spécifications du système. En règle générale, les informations importantes comprennent des attributs tels que:

- i. le sens d'écoulement, les pentes, le diamètre et la longueur de la canalisation
- ii. les détails des réservoirs et des cuves
- iii. les vannes, les filtres, les drains, les points d'échantillonnage et d'utilisation

6.6 Il ne devrait pas y avoir de tuyaux, de conduits et d'autres systèmes dans les salles propres. Si cela est inévitable, ils devraient être installés de manière à ne pas créer de renforcements, d'ouvertures non étanches et de surfaces difficiles à nettoyer. L'installation devrait permettre de nettoyer et de désinfecter la surface extérieure des tuyaux.

Systèmes de distribution d'eau

6.7 Les installations de traitement de l'eau et les systèmes de distribution devraient être conçus, construits, installés, mis en service, qualifiés, contrôlés et entretenus de manière à prévenir la contamination microbiologique et à garantir une source fiable d'eau de qualité appropriée.

Des mesures devraient être prises pour minimiser le risque de présence de particules, de contamination et de prolifération microbienne et

d'endotoxine/pyrogènes (par exemple, inclinaison des conduites pour assurer un drainage complet et éviter les tronçons morts). Les filtres inclus dans le système devraient être surveillés et entretenus. L'eau produite devrait être conforme à la monographie actuelle d'une pharmacopée appropriée.

6.8 Les systèmes d'approvisionnement en eau devraient être qualifiés et validés pour maintenir les niveaux appropriés de contrôle physique, chimique et microbien, en tenant compte de l'effet des variations saisonnières.

6.9 En ce qui concerne les systèmes de distribution d'eau, l'écoulement de l'eau devrait rester turbulent dans les conduites afin de minimiser le risque d'adhésion microbienne et de formation ultérieure d'un biofilm. Le débit devrait être établi pendant la qualification et faire l'objet d'une surveillance régulière.

6.10 L'eau pour injection (EPI) devrait être produite à partir d'eau conforme aux spécifications qui ont été définies pendant le procédé de qualification. L'eau pour injection (EPI) devrait être entreposée et distribuée de manière à éviter toute croissance microbienne, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70 °C. L'EPI devrait être produite par distillation ou par un procédé de purification équivalent à la distillation. Cela peut inclure l'osmose inverse associée à d'autres techniques appropriées comme l'électrodéionisation (EDI), l'ultrafiltration ou la nanofiltration.

6.11 Dans le cas où les réservoirs de stockage d'EPI sont équipés de filtres d'évent hydrophobes retenant les bactéries, ces filtres ne devraient pas être une source de contamination et leur intégrité devrait être testée avant leur installation et après leur utilisation. Des contrôles devraient être mis en place pour empêcher la formation de condensation sur le filtre (par exemple, en le chauffant).

6.12 Pour réduire au minimum le risque de formation de biofilms, la stérilisation, la désinfection ou la régénération des systèmes d'eau devrait être effectuée selon un calendrier prédéterminé et en tant qu'action corrective à la suite de résultats hors limites ou non conformes aux spécifications. La désinfection d'un système d'eau avec des produits chimiques devrait être suivie d'une procédure de rinçage validée. L'eau devrait être analysée après la désinfection ou la régénération. Les résultats des essais chimiques devraient être approuvés avant que le réseau d'alimentation en eau soit à nouveau utilisé. Les résultats des analyses microbiologiques et des tests d'endotoxines devraient être conformes aux spécifications et approuvés avant que les lots fabriqués avec de l'eau provenant du système ne soient certifiés et libérés.

6.13 Les systèmes d'approvisionnement en eau devraient faire l'objet d'une surveillance chimique et microbienne continue afin de s'assurer que l'eau répond toujours aux exigences officinales. Les niveaux d'alerte devraient être basés sur les données de qualification initiales. Ils devraient être réévalués périodiquement sur la base des données obtenues lors des requalifications ultérieures, de la surveillance de routine et des enquêtes. Les données de surveillance continue devraient être examinées afin d'identifier toute tendance négative dans la performance du système.

Les programmes d'échantillonnage devraient refléter les exigences de la SCC. Ils devraient également inclure toutes les sorties et tous les points d'utilisation, à un intervalle déterminé, afin de garantir l'obtention d'échantillons d'eau représentatifs en vue d'une analyse régulière. Les plans d'échantillonnage devraient:

- être fondés sur les données de qualification
- prendre en compte les lieux d'échantillonnage des pires éventualités
- garantir qu'au moins un échantillon représentatif est prélevé chaque jour où l'eau est utilisée dans les procédés de fabrication

6.14 Les dépassements du niveau d'alerte devraient être documentés et examinés. Une enquête devrait être menée pour déterminer si l'excursion est un événement unique (isolé) ou si les résultats indiquent une tendance négative ou une détérioration du système. Chaque dépassement du seuil d'intervention devrait faire l'objet d'une enquête afin de déterminer les causes profondes probables et toute incidence potentielle sur la qualité des produits et des procédés de fabrication résultant de l'utilisation de l'eau.

6.15 Les systèmes d'EPI devraient inclure des systèmes de surveillance continue tels que le carbone organique total (COT) et la conductivité, car ils peuvent donner une meilleure indication de la performance globale du système que l'échantillonnage distinct. L'emplacement des capteurs devrait être basé sur le risque.

Vapeur utilisée comme agent stérilisant direct

6.16 L'eau d'alimentation d'un générateur de vapeur pure (vapeur propre) devrait être purifiée de façon appropriée. Les générateurs de vapeur pure devraient être conçus, qualifiés et utilisés de manière à garantir que la qualité de la vapeur produite respecte des niveaux définis de substances chimiques et d'endotoxines.

6.17 La vapeur utilisée comme agent stérilisant direct devrait être de qualité appropriée. Elle ne devrait pas contenir d'additifs à un niveau susceptible de contaminer le produit ou l'équipement. Dans le cas d'un générateur fournissant de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation directe de matériel ou de surfaces en contact avec le produit (par exemple, les charges poreuses des autoclaves), le condensat de vapeur devrait être conforme à la monographie actuelle de l'EPI de la pharmacopée concernée (les tests microbiens ne sont pas obligatoires pour le condensat de vapeur). Un programme d'échantillonnage approprié devrait être mis en place pour garantir que de la vapeur pure représentative est analysée régulièrement. D'autres aspects de la qualité de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation devraient être évalués périodiquement par rapport à des paramètres validés. Ces paramètres devraient inclure les éléments suivants (sauf justification contraire): gaz non condensables, valeur de siccité (fraction de siccité) et surchauffe.

Systèmes de gaz et de vide

6.18 Les gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou les surfaces du contenant primaire devraient être d'une qualité chimique, particulaire et microbienne appropriée. Tous les paramètres pertinents, y compris la teneur en huile et en eau, devraient être spécifiés, en tenant compte de l'utilisation, du type de gaz et de la conception du système de génération de gaz. Le cas échéant, les gaz devraient être conformes à la monographie actuelle de la pharmacopée appropriée ou à l'exigence de qualité du produit.

6.19 Les gaz utilisés dans les procédés aseptiques devraient être filtrés par un filtre de qualité stérilisante (dont la taille nominale des pores est d'au plus 0,22 µm) au point d'utilisation. Lorsque le filtre est utilisé sur la base d'un lot (par exemple, pour filtrer le gaz utilisé pour l'inertage de produits remplis aseptiquement) ou en tant que filtre d'évent de contenant de produit, l'intégrité du filtre devrait être testée et les résultats examinés dans le cadre du procédé de certification/libération du lot. La tuyauterie ou les tubes de transfert situés après le filtre de stérilisation finale devraient être stérilisés. Lorsque des gaz sont utilisés dans le procédé, un contrôle microbien du gaz devrait être effectué périodiquement au point d'utilisation.

6.20 Dans les cas où le reflux à partir de systèmes sous vide ou sous pression présente un risque potentiel pour le produit, il convient de prévoir un ou plusieurs mécanismes pour empêcher le reflux à l'arrêt du système sous vide ou sous pression.

Systèmes de chauffage et de refroidissement et systèmes hydrauliques

6.21 Les principaux équipements associés aux systèmes hydrauliques, de chauffage et de refroidissement devraient, dans la mesure du possible, être situés à l'extérieur de la salle de remplissage. Il devrait y avoir des contrôles appropriés pour contenir tout déversement ou toute contamination croisée associés aux liquides du système.

6.22 Toute fuite de ces systèmes qui présenterait un risque pour le produit devrait pouvoir être détectée (par exemple, un système de détection des fuites).

7. Personnel

7.1 Il devrait y avoir suffisamment de membres du personnel qui possèdent les qualifications, la formation et l'expérience nécessaires pour fabriquer et tester les médicaments stériles, ainsi que les technologies de fabrication particulières utilisées dans le cadre des opérations de fabrication du site. Cette exigence garantit la conformité aux BPF applicables à la fabrication et à la manipulation des médicaments stériles.

7.2 Seul le nombre minimum d'employés nécessaires devraient être présents dans les aires propres. Le nombre maximal d'opérateurs dans les salles propres devrait être déterminé, documenté et pris en compte pendant les activités telles que la qualification initiale et la SPA, afin de ne pas compromettre l'assurance de la stérilité.

7.3 L'ensemble du personnel, y compris le personnel chargé du nettoyage, de l'entretien et de la surveillance, ainsi que les personnes qui accèdent aux salles propres, devrait recevoir régulièrement une formation, une qualification en matière d'habillement et une évaluation dans les disciplines liées à la bonne fabrication de médicaments stériles. La formation devrait inclure les éléments de base de la microbiologie et de l'hygiène. Il faudrait mettre l'accent sur ce qui suit:

- Pratiques en salle propre
- Contrôle de la contamination
- Techniques aseptiques
- Protection des médicaments stériles (pour les opérateurs qui entrent dans les salles propres de classe B ou qui interviennent dans celles de classe A)
- Risques potentiels pour la sécurité du patient si le produit n'est pas stérile

Le niveau de formation devrait être fondé sur l'importance de la fonction et de la zone dans laquelle la personne travaille.

7.4 Le personnel qui accède aux aires de classe A et B devrait recevoir une formation sur le port de vêtements aseptiques et les comportements en zone aseptique. La conformité aux procédures d'habillement aseptique devrait être confirmée par une évaluation et une réévaluation périodique au moins une fois par année. L'évaluation devrait comprendre une évaluation visuelle et microbienne (à l'aide de points de surveillance comme les doigts gantés, les avant-bras, la poitrine et la cagoule [masque facial/front]). Voir 9.30 de la **section Surveillance environnementale et du personnel - particules viables** pour connaître les limites prévues (tableau 6). L'accès non supervisé aux aires de classe A et B dans lesquelles des opérations aseptiques sont ou seront menées devrait être réservé au personnel dûment qualifié qui a réussi l'évaluation de l'habillement et qui a participé à une SPA réussie.

7.5 Le personnel non qualifié ne devrait pas entrer dans les salles propres de classe B ou les aires de classe A en opération. Les fabricants devraient, dans des cas exceptionnels, établir des procédures écrites décrivant le procédé par lequel le personnel non qualifié est introduit dans les zones de classe B et A. Une personne

autorisée par le fabricant devrait superviser les activités du personnel non qualifié et évaluer les répercussions de ces activités sur la propreté de la zone. La présence de ces personnes devrait être évaluée et consignée conformément au système de qualité pharmaceutique (SQP).

7.6 Des systèmes devraient être mis en place pour empêcher le personnel non qualifié de travailler dans les salles propres ou d'y accéder sans supervision. Les systèmes mis en place devraient être basés sur une évaluation continue et/ou sur l'identification d'une tendance négative dans le cadre du programme de surveillance du personnel ou après l'échec d'une SPA. En cas de perte de qualification, l'opérateur devrait suivre une formation et obtenir une requalification avant d'être autorisé à participer à nouveau à des pratiques aseptiques. La requalification des opérateurs qui entrent dans des salles propres de classe B ou qui effectuent des interventions dans des aires de classe A devrait inclure la participation à une SPA réussie.

7.7 Des normes élevées d'hygiène personnelle et de propreté sont essentielles pour prévenir une libération excessive de fibres ou de particules ou un risque accru de contamination microbienne. Les membres du personnel devraient avoir pour instruction de signaler tout état de santé ou toute maladie spécifique susceptible d'entraîner l'excrétion d'un nombre ou d'un type anormal de contaminants et se voir interdire l'accès aux salles propres. L'état de santé et les mesures à prendre devraient être fournis par la personne compétente désignée et décrits dans les procédures.

7.8 Les membres du personnel ayant participé aux activités suivantes ne devraient pas entrer dans les aires propres, à moins que des procédures de décontamination et d'entrée clairement définies et efficaces n'aient été suivies et documentées:

- Traitement de tissus humains ou animaux
- Cultures de microorganismes, autres que ceux utilisés dans le procédé de fabrication en cours
- Toute activité susceptible d'avoir une incidence négative sur la qualité (comme la contamination microbienne)

7.9 Les montres-bracelets, le maquillage, les bijoux, les téléphones cellulaires et les autres articles non essentiels ne devraient pas être autorisés dans les salles propres. Les appareils électroniques qui sont fournis par le fabricant uniquement pour être utilisés dans les salles propres, comme les téléphones portables et les tablettes, peuvent être acceptés s'il est possible de les nettoyer et de les désinfecter conformément aux exigences de la classe dans laquelle ils sont utilisés. L'utilisation et la désinfection de ces équipements devraient être incluses dans la SCC.

7.10 L'habillement et le lavage des mains devraient être effectués selon une procédure écrite visant à réduire au minimum la contamination des vêtements portés dans les salles propres et/ou le transfert de contaminants dans les aires propres.

7.11 Les vêtements et leur qualité devraient être adaptés au procédé et à la classe de l'aire de travail. Ils devraient être portés de manière à protéger le produit de la contamination. Les vêtements qui protègent l'opérateur du produit ne devraient pas compromettre la protection du produit contre la contamination. Il faut vérifier visuellement la propreté et l'intégrité des vêtements immédiatement avant et après l'habillement. L'intégrité de la blouse devrait également être vérifiée à la sortie. Il convient de veiller tout particulièrement à ce que les vêtements et la protection oculaire stérilisés aient été soumis au procédé de stérilisation et qu'ils soient utilisés dans le délai spécifié. Leur emballage devrait être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il n'a pas été compromis. Les vêtements réutilisables (y compris les protections oculaires) devraient être remplacés quand ils sont endommagés ou à une fréquence établie durant les études de qualification. La qualification des vêtements devrait prendre en compte toutes les exigences nécessaires en matière d'analyse des vêtements, y compris les dommages subis par les vêtements qui peuvent ne pas être détectés par la seule inspection visuelle.

7.12 Les vêtements devraient être choisis de manière à limiter les pertes de fibres dues aux mouvements de l'opérateur.

7.13 Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous:

- i. **Pour la classe B** (y compris l'accès/les interventions en classe A):
 - Les vêtements qui sont conçus pour être utilisés sous une combinaison stérilisée devraient être enfilés avant la blouse.
 - Voir le paragraphe 7.14 sur la tenue de salle propre
 - Des gants stérilisés, non poudrés, en caoutchouc ou en plastique devraient être portés lors de l'enfilage des vêtements stérilisés.
 - Une cagoule stérile devrait totalement recouvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, et devrait être glissée dans le col de la combinaison stérile si celle-ci est séparée de la blouse.
 - Il faut porter un masque stérile et une protection oculaire stérile (comme des lunettes de protection) pour couvrir et isoler toute la peau du visage et empêcher la dispersion de gouttelettes et de particules.
 - Il faut porter des chaussures stérilisées appropriées (comme des surbottes).
 - Le bas du pantalon devrait être inséré dans les chaussures.
 - Les manches de vêtement devraient être insérées dans une deuxième paire de gants stériles portés par-dessus la paire portée au moment d'enfiler la blouse.
 - Les vêtements de protection devraient réduire au minimum la libération de fibres ou de particules et devraient retenir les particules émises par l'opérateur.
 - Évaluer l'efficacité des vêtements en matière de libération et de rétention des particules au cours de la qualification des vêtements.
 - Emballer et plier les vêtements de manière à permettre aux opérateurs d'enfiler la blouse sans entrer en contact avec la surface extérieure du vêtement et à éviter que le vêtement ne touche le sol.
- ii. **Pour la classe C:**

- Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache devraient être couverts.
 - Des combinaisons-pantalons d'une ou deux pièces constituées d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serrées aux poignets et munies d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adéquatement désinfectés devraient être portés.
 - Ils devraient réduire au minimum la libération de fibres et de particules.
- iii. **Classe D:**
- Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache devraient être couverts.
 - Une combinaison de protection générale ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adéquatement désinfectés devraient être portés.
 - Des mesures appropriées devraient être prises pour éviter toute entrée de contaminants extérieurs dans l'aire propre.
- iv. Remarque: Une blouse, des gants et un masque supplémentaires peuvent être requis dans les aires de classe C et D lorsqu'on effectue des activités considérées comme comportant un risque de contamination, tel que défini par la SCC.

7.14 La tenue de salle propre devrait être enfilée dans les vestiaires d'une propreté appropriée pour maintenir la propreté de la blouse. Les vêtements d'extérieur, y compris les chaussettes (autres que les sous-vêtements personnels) ne devraient pas être apportés dans les vestiaires qui mènent directement aux aires de classe B et C. Avant d'entrer dans les vestiaires menant aux aires de classe B et C, il convient de porter des combinaisons-pantalons d'une ou deux pièces couvrant toute la longueur des bras et des jambes, ainsi que des chaussettes couvrant les pieds. Les combinaisons et les chaussettes de l'installation ne devraient pas présenter de risque de contamination de l'aire d'habillement ou des procédés.

7.15 Chaque opérateur qui entre dans une aire de classe B ou A devrait enfiler des vêtements de protection propres et stérilisés (y compris des protections oculaires et des masques) d'une taille appropriée, et ce, à chaque entrée. La durée maximale pendant laquelle la blouse stérilisée peut être portée avant d'être remplacée au cours d'une période de travail devrait être définie dans le cadre de la qualification du vêtement.

7.16 Les gants devraient être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les vêtements et les gants devraient être remplacés immédiatement s'ils sont endommagés ou s'ils présentent un risque de contamination du produit.

7.17 Les vêtements réutilisables portés dans les aires propres devraient être nettoyés dans une buanderie bien séparée des opérations de production. Le nettoyage devrait être effectué selon un procédé qualifié afin de garantir que les vêtements ne soient pas endommagés et/ou contaminés par des fibres ou des particules lors de lavages répétés. Les installations de blanchisserie ne devraient pas présenter de risque de contamination ou de contamination croisée. Une manipulation et une utilisation inappropriées des vêtements peuvent endommager les fibres et augmenter le risque de libération de particules. Après le lavage et

avant l'emballage, les vêtements devraient être inspectés visuellement pour vérifier qu'ils ne sont pas endommagés et qu'ils sont propres.

Les procédés de gestion des vêtements devraient être évalués et déterminés dans le cadre du programme de qualification des vêtements et devraient inclure un nombre maximal de cycles de lavage et de stérilisation.

7.18 Les activités dans les aires propres qui ne sont pas essentielles aux procédés de production devraient être réduites au minimum, en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours. Les mouvements du personnel devraient être lents, contrôlés et méthodiques afin d'éviter la libération excessive de particules et d'organismes qui pourrait résulter d'une activité trop vigoureuse. Les opérateurs effectuant des opérations aseptiques devraient respecter la technique aseptique en tout temps afin d'éviter les changements de courants d'air susceptibles d'introduire de l'air de moindre qualité dans la zone critique. Les mouvements à proximité de la zone critique devraient être limités. La trajectoire du flux d'air unidirectionnel (air primaire) ne devrait pas être obstruée.

Un examen des études de visualisation du flux d'air devrait faire partie du programme de formation.

8. Production et technologies spécifiques

Produits stérilisés en phase terminale

8.1 Les composants et les matériaux devraient être préparés au minimum dans une salle propre de classe D, afin de limiter le risque de contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine, et de rendre le produit apte à la stérilisation. En cas de risque élevé ou inhabituel de contamination microbienne du produit (notamment parce que le produit stimule la croissance microbienne, qu'il devrait être conservé durant une longue période avant la stérilisation ou qu'il n'est pas traité principalement dans des contenants hermétiques), la préparation devrait se faire au minimum dans un environnement de classe C. La préparation et le remplissage des onguents, des crèmes, des suspensions et des émulsions devraient se dérouler au minimum dans un environnement de classe C avant la phase de stérilisation terminale.

Vous pouvez obtenir des lignes directrices au sujet des médicaments stérilisés en phase terminale en consultant les documents suivants:

- [Validation de procédés : Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques \(GUI-0007\)](#)
- [Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques \(GUI-0009\)](#)
- [Validation de procédés : Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques \(GUI-0010\)](#)

8.2 Les contenants et les composants de l'emballage primaire devraient être nettoyés à l'aide de procédés validés pour s'assurer que la contamination particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine et la charge microbienne sont bien contrôlées.

8.3 Le remplissage des produits destinés à une stérilisation en phase terminale devrait avoir lieu au minimum dans un environnement de classe C.

8.4 La SCC peut déterminer que le produit présente un risque inhabituel de contamination en provenance de l'environnement. Par exemple si l'opération de remplissage est lente ou que les contenants sont à large ouverture ou qu'ils sont, par nécessité, exposés plus de quelques secondes avant la fermeture du contenant, le remplissage devrait avoir lieu dans une zone de classe A dans un environnement immédiat de classe C au minimum.

8.5 Le traitement des solutions en vrac devrait comprendre une étape de filtration avec un filtre retenant les microorganismes, dans la mesure du possible, afin de réduire les niveaux de charge microbienne et les particules avant le remplissage dans les contenants du produit final. Un intervalle de temps maximal permis devrait être défini entre la préparation et le remplissage.

8.6 Des exemples d'opérations à exécuter dans les différentes classes sont donnés au tableau 3.

Tableau 3: Exemples d'opérations et de classes pour les préparations stérilisées en phase terminale

Classe	Exemples d'opérations pour les produits stérilisés en phase terminale
A	Remplissage des produits, lorsque ceux-ci présentent un risque inhabituel
C	Préparation des solutions, lorsque celles-ci présentent un risque inhabituel Remplissage de produits
D	Préparation des solutions et des composants pour remplissage ultérieur

Préparation et procédé aseptiques

8.7 Le procédé aseptique devrait être clairement défini. Les risques associés au procédé aseptique et toute exigence connexe devraient être déterminés, évalués et contrôlés de façon appropriée.

La stratégie de contrôle de la contamination (SCC) du site devrait définir clairement:

- les critères d'acceptation de ces contrôles
- les exigences de surveillance
- l'examen de leur efficacité

Les méthodes et les procédures pour contrôler ces risques devraient être décrites et mises en œuvre. Les risques résiduels acceptés devraient être documentés officiellement.

8.8 Des précautions devraient être prises pour réduire au minimum la contamination microbienne, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine, conformément à la SCC du site:

- pendant la préparation de l'environnement aseptique
- pendant toutes les étapes de traitement du procédé (y compris les étapes avant et après la stérilisation du produit en vrac)
- jusqu'à ce que le produit soit scellé dans son contenant final

La présence de matériaux susceptibles de produire des particules et des fibres devrait être réduite au minimum dans les salles propres.

8.9 Dans la mesure du possible, il faut utiliser de l'équipement comme des systèmes de barrières à accès restreint (SBAR), des isolateurs ou d'autres systèmes pour réduire le besoin d'interventions critiques en classe A et pour réduire au minimum le risque de contamination. La robotique et les procédés automatisés (par exemple, tunnel de chaleur sèche, chargement de lyophilisateur automatisé, stérilisation sur place) peuvent également être envisagés pour éliminer les interventions critiques humaines directes.

8.10 Le tableau 4 présente des exemples d'opérations à effectuer dans les diverses classes d'environnement.

Tableau 4: Exemples d'opérations et de classes pour la préparation et le procédé aseptiques

Classe	Exemples
A	<ul style="list-style-type: none"> - Assemblage aseptique de l'équipement de remplissage - Connexions effectuées dans des conditions aseptiques (lorsque les surfaces qui sont en contact avec le produit stérilisé sont exposées) qui viennent après la filtration stérilisante finale (ces connexions devraient être stérilisées à la vapeur sur place chaque fois que possible) - Composition et mélange aseptiques - Réapprovisionnement des produits en vrac, des contenants et des systèmes de fermeture stériles - Retrait et refroidissement des articles non protégés (par exemple, sans emballage) des stérilisateur - Mise en place et le transport de composants d'emballages primaires stériles dans la chaîne de remplissage aseptique, lorsqu'ils ne sont pas emballés - Remplissage aseptique, scellage de contenants tels que des ampoules, système de fermeture des flacons, transfert de flacons ouverts ou partiellement fermés - Chargement d'un lyophilisateur
B	<ul style="list-style-type: none"> - Environnement immédiat pour la classe A (lorsque l'aire de classe A n'est pas dans un isolateur) - Transport ou mise à disposition, lorsqu'à l'abri du milieu ambiant, d'équipements, de composants et d'articles auxiliaires destinés à être introduits dans une aire de classe A
C	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation des solutions à filtrer, y compris l'échantillonnage et la distribution
D	<ul style="list-style-type: none"> - Matériel de nettoyage - Manipulation des composants, de l'équipement et des accessoires après le nettoyage - Assemblage sous un flux d'air filtré HEPA de composants, d'équipements et d'accessoires propres avant la stérilisation - Assemblage de systèmes fermés et stérilisés à usage unique (SUU) à l'aide de dispositifs de connexion stériles intrinsèques

8.11 Pour les médicaments stériles dont la formulation finale ne peut pas être filtrée, il faut tenir compte de ce qui suit:

- i. tout le matériel et tous les composants en contact avec les produits devraient être stérilisés avant utilisation
- ii. toutes les matières premières ou tous les produits intermédiaires devraient être stérilisés et ajoutés de façon aseptique

iii. les solutions en vrac ou les produits intermédiaires devraient être stérilisés

8.12 Le déballage, l'assemblage et la préparation de l'équipement, des composants et des articles auxiliaires stérilisés en contact direct ou indirect avec le produit devraient être:

- traités comme un procédé aseptique
- exécutés en classe A avec un environnement immédiat de classe B

Cela s'applique également à l'installation de la ligne de remplissage et au remplissage du médicament stérile. Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat devrait être conforme à l'information sur l'environnement immédiat décrite sous 4.20 de la section sur les technologies des barrières.

8.13 La préparation et le remplissage de médicaments stériles comme les onguents, les crèmes, les suspensions et les émulsions devraient être effectués dans une zone de classe A située dans un environnement immédiat de classe B lorsque:

- le produit et les composants sont exposés à l'environnement
- le produit n'est pas filtré par la suite (au moyen d'un filtre stérilisant) ou stérilisé en phase terminale

Lorsqu'un isolateur ou un SBAR est utilisé, l'environnement immédiat devrait être conforme à l'information sur l'environnement immédiat décrite sous 4.20 de la section sur les technologies des barrières.

8.14 Les connexions aseptiques devraient être réalisées en classe A avec un environnement immédiat de classe B, à moins qu'elles ne soient ultérieurement stérilisées sur place ou conduites avec des dispositifs de connexion intrinsèquement stériles qui réduisent au minimum toute contamination potentielle provenant de l'environnement immédiat. Les dispositifs de connexion intrinsèquement stériles devraient être conçus pour atténuer le risque de contamination.

Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat devrait être conforme au paragraphe sur l'environnement immédiat décrit sous 4.20 de la section sur les technologies des barrières. Les connexions aseptiques devraient être correctement évaluées et leur efficacité vérifiée. Pour connaître les exigences relatives aux dispositifs de connexion stériles intrinsèques, voir 8.129 et 8.130 de la section Systèmes fermés.

8.15 Les manipulations aseptiques (y compris les dispositifs de connexion stériles non intrinsèques) devraient être réduites au minimum à l'aide de solutions de conception technique comme l'utilisation d'équipements préassemblés et stérilisés. Dans la mesure du possible, la tuyauterie et l'équipement en contact avec le produit devraient être préassemblés, puis stérilisés sur place.

8.16 Il devrait y avoir une liste autorisée des interventions permises et qualifiées, à la fois inhérentes et correctives, qui peuvent avoir lieu pendant la production (consulter les renseignements générales sous 9.34 de la section Simulation du

processus aseptique [SPA] [également appelée test de répartition de milieu]). Les interventions devraient être soigneusement conçues pour réduire au minimum le risque de contamination de l'environnement, du procédé et du produit. Lors de la conception des interventions, il convient de tenir compte de toute répercussion sur les flux d'air et les surfaces critiques et les produits. Des solutions techniques devraient être utilisées dans la mesure du possible pour minimiser les incursions des opérateurs au cours de l'intervention. Une technique aseptique devrait être respectée en tout temps, y compris l'utilisation appropriée d'outils stériles pour les manipulations.

Les procédures qui énumèrent les types d'interventions inhérentes et correctives, ainsi que la manière de les effectuer, devraient être évaluées au préalable par le biais de la gestion des risques et de la SPA, et être tenues à jour. Les interventions non qualifiées ne devraient être utilisées que dans des circonstances exceptionnelles, en tenant compte des risques associés à l'intervention et avec l'autorisation du service du contrôle de la qualité. Les détails de l'intervention effectuée devraient faire l'objet d'une évaluation des risques, être enregistrés et faire l'objet d'un examen approfondi dans le cadre du système de qualité pharmaceutique (SQP) du fabricant. Les interventions non qualifiées devraient faire l'objet d'une évaluation approfondie par le service du contrôle de la qualité et être prises en compte dans le processus d'évaluation du lot avant sa libération.

8.17 Les interventions et les arrêts devraient être enregistrés dans le dossier de lot. Chaque arrêt de ligne ou intervention devrait être suffisamment documenté dans les dossiers de lot. L'heure associée à l'événement, sa durée et les opérateurs impliqués devraient être notés dans les dossiers de lot. Consulter les informations générales sous 9.34 de la section Simulation de procédé aseptique (SPA) (également appelée test de répartition de milieu).

8.18 La durée de chaque aspect de la préparation et du procédé aseptiques devrait être réduite au minimum, avec un temps maximum défini et validé. Incluez les renseignements suivants:

- i. Le délai entre le nettoyage, le séchage et la stérilisation de l'équipement, des composants et des contenants
- ii. Le délai avant l'utilisation de l'équipement, des composants et des contenants stérilisés ainsi que pendant le remplissage/l'assemblage
- iii. Le délai avant utilisation pour un environnement décontaminé, tel que le SBAR ou l'isolateur
- iv. Le délai entre le début de la préparation d'un produit et sa stérilisation ou sa filtration au moyen d'un filtre retenant les microorganismes [le cas échéant], et la fin du procédé de remplissage aseptique
 - Il devrait y avoir une durée limite pour chaque produit qui tient compte de sa composition et de la méthode d'entreposage prescrite.
- v. La durée de conservation du produit stérilisé avant le remplissage
- vi. Le temps du procédé aseptique
- vii. Le temps de remplissage

8.19 Le personnel possédant une expertise particulière du procédé aseptique devrait observer régulièrement les opérations aseptiques (y compris la SPA). Il devrait vérifier le bon rendement des opérations, y compris le comportement de l'opérateur dans la salle propre, et aborder toute pratique inappropriée qu'il pourrait déceler.

Finition des médicaments stériles

8.20 Les contenants d'emballage primaire ouverts devraient être maintenus dans des conditions de classe A avec l'environnement immédiat approprié pour la technologie (voir l'information sur l'environnement immédiat sous 4.20 de la section sur les technologies des barrières). Pour les flacons partiellement fermés ou les seringues préremplies, consulter 8.126 de la section sur la lyophilisation.

8.21 Les contenants finaux devraient être fermés selon les méthodes validées appropriées.

8.22 Lorsque les contenants finaux sont fermés par fusion (par exemple, soufflage-remplissage-scellage [*Blow-Fill-Seal*, BFS], formage-remplissage-scellage [*Form-Fill-Seal*, FFS], sacs parentéraux de petit et grand volume [SVP et LVP], ampoules en verre ou en plastique), les paramètres et les variables critiques qui affectent l'intégrité du scellage devraient être évalués, déterminés, efficacement contrôlés et surveillés pendant les opérations. Les ampoules en verre, les unités BFS et les contenants à petit volume (≤ 100 mL) fermés par fusion devraient faire l'objet d'un test d'intégrité à 100 % à l'aide de méthodes validées. Pour les contenants à grand volume (>100 mL) fermés par fusion, un échantillonnage réduit peut être acceptable s'il est justifié d'un point de vue scientifique et devrait être fondé sur des données qui démontrent la constance du procédé existant et un niveau élevé de contrôle du procédé. L'inspection visuelle n'est pas une méthode d'essai d'intégrité acceptable.

8.23 Les produits fabriqués au moyen de systèmes autres que la fusion devraient faire l'objet d'un échantillonnage et leur intégrité devrait être vérifiée à l'aide de méthodes validées. La fréquence des tests devrait être fondée sur les connaissances et l'expérience à l'égard des contenants et des systèmes de fermeture utilisés. Un plan d'échantillonnage justifié scientifiquement devrait être utilisé. La taille de l'échantillon devrait être fondée sur des renseignements comme la gestion des fournisseurs, les spécifications des composants d'emballage et la connaissance des procédés.

8.24 Les contenants scellés sous vide devraient être testés pour s'assurer que le vide est maintenu après une période prédéterminée appropriée avant la certification ou la libération et pendant la durée de conservation.

8.25 Lors de la validation de l'intégrité de la fermeture du contenant, il faut tenir compte de toute exigence liée au transport ou à l'expédition qui pourrait avoir une incidence négative sur cette intégrité (par exemple, la décompression ou les températures extrêmes).

8.26 Lorsque l'équipement utilisé pour sertir les bouchons des flacons peut générer de grandes quantités de particules non viables, des mesures devraient être prises pour prévenir la contamination par les particules. Ces mesures peuvent consister, entre autres, à placer l'équipement dans une station séparée équipée d'un système d'extraction d'air adéquat.

8.27 L'encapsulage des flacons de produits remplis aseptiquement peut être effectué comme procédé aseptique à l'aide de bouchons stérilisés ou comme procédé propre effectué à l'extérieur de la zone de procédé aseptique. Advenant que cette dernière approche soit sélectionnée, les flacons devraient alors être protégés par des conditions de classe A jusqu'à ce qu'ils quittent la zone de procédé aseptique, puis les flacons fermés devraient être protégés par une alimentation en air de classe A jusqu'à ce que le bouchon ait été sertie. L'environnement immédiat de l'alimentation en air de classe A devrait répondre aux exigences de la classe D, au moins. L'encapsulage manuel devrait être effectué dans des conditions de classe A, soit dans un isolateur conçu à cet effet, soit dans un environnement de classe A avec un environnement immédiat de classe B.

8.28 Lorsque l'encapsulage d'un médicament stérile rempli aseptiquement est effectué en tant que procédé propre avec une alimentation en air de classe A, les flacons dont le bouchon est manquant ou mal placé devraient être rejetés avant le sertissage de la capsule. Des méthodes automatisées de détection de la hauteur du bouchon, dûment qualifiées, devraient être mises en place.

8.29 Lorsqu'une intervention humaine est nécessaire à la station d'encapsulage, des mesures technologiques et organisationnelles appropriées devraient être utilisées pour prévenir le contact direct avec les flacons et minimiser la contamination. Les SBAR et les isolateurs peuvent être utiles pour garantir les conditions requises.

8.30 Tous les contenants remplis de produits parentéraux devraient être inspectés individuellement afin de détecter toute contamination ou tout autre défaut. La classification et la criticité des défauts devraient être déterminées au cours de la qualification et selon les risques et les connaissances historiques existantes. Les facteurs à prendre en considération comprennent l'incidence potentielle du défaut sur le patient et la voie d'administration.

Les différents types de défauts devraient être classés et le rendement des lots devrait être analysé. Les lots présentant des niveaux inhabituels de défauts par rapport au nombre de défauts habituellement obtenus pour le procédé (en fonction des données de routine et de tendances) devraient faire l'objet d'une enquête. Une bibliothèque des défauts compilant toutes les catégories connues de défauts devrait être créée et tenue à jour. La bibliothèque des défauts devrait être utilisée pour la formation du personnel de production et d'assurance de la qualité.

Il ne devrait y avoir aucun défaut critique lors de l'échantillonnage et de l'inspection subséquents des contenants acceptables. Toute défectuosité critique relevée par la suite devrait déclencher une enquête, car cela indiquerait une défaillance possible du procédé d'inspection initial.

8.31 Les inspections manuelles devraient être effectuées dans des conditions appropriées et contrôlées d'éclairage et d'arrière-plan. Les taux d'inspection devraient être adéquatement contrôlés et qualifiés. Les opérateurs qui effectuent l'inspection devraient être soumis à une qualification d'inspection visuelle (et porter des lentilles correctrices si elles sont normalement portées) au moins une fois par année. La qualification devrait être effectuée à l'aide d'échantillons appropriés provenant de la bibliothèque de défauts du fabricant. La qualification devrait également tenir compte des scénarios de pire éventualité (par exemple, la durée de l'inspection, la vitesse de la ligne lorsque le produit est transféré à l'opérateur par un système de convoyeurs, la taille du contenant ou la fatigue) ainsi que des examens de la vue. Les distractions de l'opérateur devraient être réduites au minimum et les pauses devraient être fréquentes et d'une durée appropriée.

8.32 Le procédé d'inspection automatisé devrait être validé pour sa capacité à détecter les défauts connus (qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du produit) et être aussi bon, voire meilleur, que les méthodes d'inspection manuelles. Le rendement de l'équipement devrait être mis à l'épreuve à l'aide de défauts représentatifs avant la mise en service de la ligne et à intervalles réguliers tout au long de la production du lot.

8.33 Les résultats de l'inspection devraient être enregistrés et les tendances notées en ce qui concerne les types et le nombre de défauts. Les taux de rejet pour les différents types de défauts devraient également être inclus dans l'analyse de tendance sur la base de principes statistiques. L'incidence sur le produit mis en marché devrait être évaluée dans le cadre de l'enquête lorsque des tendances négatives sont observées.

Stérilisation

8.34 Dans la mesure du possible, le produit fini devrait être stérilisé en phase terminale au moyen d'un procédé de stérilisation validé et contrôlé. Ce procédé offre une meilleure garantie de stérilité qu'un procédé de filtration stérile validé et contrôlé ou qu'un traitement aseptique. Lorsqu'il n'est pas possible de stériliser un produit en phase terminale, il convient d'envisager d'utiliser un procédé thermique terminal post-aseptique, combiné à un procédé aseptique, afin d'améliorer l'assurance de la stérilité.

8.35 La sélection, la conception et l'emplacement de l'équipement et du cycle/programme utilisés pour la stérilisation devraient être fondés sur des principes scientifiques et des données qui démontrent la répétabilité et la fiabilité du procédé de stérilisation. Tous les paramètres devraient être définis et, lorsqu'ils sont critiques, contrôlés, surveillés et enregistrés.

8.36 Tous les procédés de stérilisation devraient être validés. Les études de validation devraient tenir compte de la composition du produit, des conditions d'entreposage et du délai maximum entre le moment où un produit ou une matière est préparé pour être stérilisé et le début de la stérilisation.

Il faut valider le procédé de stérilisation pour s'assurer qu'il est adapté au produit et à l'équipement, et qu'il permet d'obtenir systématiquement les conditions de

stérilisation souhaitées dans l'ensemble des différents types de charge à traiter. La validation devrait être effectuée à l'aide de mesures physiques et d'indicateurs biologiques (IB), le cas échéant. Pour une stérilisation efficace, l'ensemble du produit et les surfaces de l'équipement et des composants devraient être soumis au traitement requis et le procédé devrait être conçu de manière à garantir cet objectif.

8.37 La méthode de stérilisation du produit adoptée devrait faire l'objet d'une attention particulière lorsqu'elle n'est pas décrite dans l'édition actuelle de la pharmacopée ou lorsqu'elle est utilisée pour un produit qui n'est pas une simple solution aqueuse. Dans la mesure du possible, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.

8.38 Des modèles de chargement validés devraient être établis pour tous les procédés de stérilisation et les modèles de chargement devraient être validés périodiquement. Les charges maximales et minimales devraient également être prises en compte dans le cadre de la stratégie globale de validation de la charge.

8.39 La validité du procédé de stérilisation devrait être examinée et vérifiée à intervalles réguliers en fonction du risque. Les cycles de stérilisation par la chaleur devraient être revalidés au moins une fois par année pour les modèles de charge considérés comme le pire des scénarios. D'autres modèles de charge devraient être validés à une fréquence justifiée dans la SCC.

8.40 Les paramètres de fonctionnement de routine devraient être établis et respectés pour tous les procédés de stérilisation (par exemple, les paramètres physiques et les schémas de chargement).

8.41 Des mécanismes devraient être mis en place pour détecter un cycle de stérilisation non conforme aux paramètres validés. Toute stérilisation qui a échoué ou qui dévie du procédé validé (phases plus longues ou plus courtes, comme les cycles de chauffage, par exemple) devrait faire l'objet d'une enquête.

8.42 Des IB adéquats placés à des endroits appropriés devraient être considérés comme une méthode supplémentaire pour soutenir la validation du procédé de stérilisation. Les IB devraient être entreposés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Lorsque des IB sont utilisés à l'appui de la validation ou pour contrôler un procédé de stérilisation (par exemple, par l'oxyde d'éthylène), des contrôles positifs devraient être testés pour chaque cycle de stérilisation. Si des IB sont utilisés, des précautions strictes devraient être prises pour éviter de transférer la contamination microbienne au processus de fabrication ou à d'autres procédés d'analyse. Les résultats des indicateurs biologiques isolés ne devraient pas être utilisés pour remplacer d'autres paramètres critiques et éléments de conception du procédé.

8.43 La fiabilité des IB est importante. Les fournisseurs devraient être qualifiés et les conditions de transport et de stockage devraient être contrôlées afin de ne pas compromettre la qualité des IB. Avant d'utiliser un nouveau lot d'IB, il convient de vérifier la population, la pureté et l'identité de l'organisme contenu dans l'indicateur

du lot. Pour les autres paramètres critiques, comme la valeur D ou la valeur Z, le certificat de lot fourni par le fournisseur qualifié peut normalement être utilisé.

8.44 Il devrait y avoir un moyen clair de distinguer les produits, l'équipement et les composants qui n'ont pas été soumis au procédé de stérilisation de ceux qui l'ont été. Les équipements tels que les paniers ou les plateaux utilisés pour transporter les produits et d'autres équipements et/ou composants devraient être clairement étiquetés (ou suivis électroniquement) avec le nom du produit, le numéro de lot et une indication précisant s'ils ont été stérilisés ou non. Des indicateurs tels que le ruban pour autoclave ou les indicateurs d'irradiation peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot de matériels, de composants ou d'équipements) a été soumis à un procédé de stérilisation. Toutefois, ces indicateurs montrent uniquement que le procédé de stérilisation a eu lieu. Ils n'indiquent pas que le produit est stérile ni que le niveau d'assurance de stérilité requis a été atteint.

8.45 Les dossiers de stérilisation devraient être disponibles pour chaque cycle de stérilisation. Chaque cycle devrait avoir un identifiant unique. Leur conformité devrait être examinée et approuvée dans le cadre de la procédure de certification/libération des lots.

8.46 Au besoin, les matériaux, l'équipement et les composants devraient être stérilisés à l'aide de méthodes validées appropriées aux matériaux en question. Une protection appropriée devrait être fournie après la stérilisation pour prévenir la recontamination. Les articles stérilisés qui ne sont pas utilisés immédiatement après la stérilisation devraient être entreposés dans un emballage scellé approprié et un délai de conservation maximal devrait être établi.

Lorsque cela est justifié, les composants emballés avec plusieurs couches d'emballage stérile n'ont pas besoin d'être entreposés dans une salle propre si l'intégrité et la configuration de l'emballage stérile permettent de désinfecter facilement les articles lorsqu'ils sont transférés par les opérateurs dans les zones de classe A (par exemple, plusieurs revêtements stériles qui peuvent être retirés à chaque transfert d'une classe inférieure à une classe supérieure). Lorsque la protection est assurée par le recours à un emballage scellé, ce processus de conditionnement devrait être entrepris avant la stérilisation.

8.47 Le transfert de matériaux, d'équipements, de composants et d'articles auxiliaires stérilisés dans des emballages scellés vers des zones de classe A devrait être effectué à l'aide de méthodes validées appropriées (par exemple, des sas ou des trappes de passage). L'extérieur de l'emballage scellé devrait également être désinfecté. L'utilisation de la technologie des ports de transfert rapide devrait également être envisagée.

L'efficacité de ces méthodes pour contrôler le risque potentiel de contamination des aires de classe A et B devrait être démontrée. De même, l'efficacité de la procédure de désinfection utilisée pour réduire toute contamination de l'emballage à des niveaux acceptables pour l'entrée de l'article dans les aires de classe A et B devrait être démontrée.

8.48 Lorsque des matériaux, des équipements, des composants et des articles auxiliaires sont stérilisés dans des emballages ou des contenants scellés, l'emballage devrait être qualifié pour réduire au minimum le risque de contamination particulaire, microbienne, pyrogénique, chimique ou d'endotoxine, et pour être compatible avec la méthode de stérilisation choisie. Le procédé de scellage de l'emballage devrait être validé. La validation devrait tenir compte de l'intégrité du système de barrière de protection stérile, du temps d'attente maximal avant la stérilisation et de la durée de conservation maximale attribuée aux articles stérilisés. L'intégrité du système de barrière de protection stérile de chacun des articles stérilisés devrait être vérifiée avant leur utilisation.

8.49 Un procédé efficace et validé de désinfection et de transfert devrait être en place pour les matériaux, les équipements, les composants et les articles auxiliaires qui ne sont pas en contact direct ou indirect avec le produit et qui sont nécessaires au procédé aseptique, mais qui ne peuvent pas être stérilisés. Une fois désinfectés, ces articles devraient être protégés pour prévenir la recontamination. Le programme de surveillance de l'environnement devrait inclure ces articles et les autres représentent des voies de contamination potentielles.

Stérilisation par la chaleur

8.50 Chaque cycle de stérilisation par la chaleur devrait être enregistré à l'aide d'un équipement d'une exactitude et d'une précision appropriées (méthodes électroniques ou manuelles). Le système devrait être doté de mécanismes de protection et/ou de redondance dans ses instruments de contrôle et de surveillance afin de détecter un cycle qui ne répond pas aux exigences des paramètres validés du cycle et, par conséquent, d'interrompre ou de rejeter le cycle. Un exemple de mesure de protection consisterait à utiliser des sondes doubles connectées à des systèmes de contrôle et de surveillance indépendants.

8.51 La position des sondes de température utilisées pour le contrôle ou l'enregistrement devrait être déterminée pendant la validation. La position devrait être choisie en fonction de la conception du système et pour enregistrer et représenter correctement les conditions du cycle de routine. Les études de validation devraient être conçues pour démontrer le caractère adéquat du système de contrôle et de l'emplacement des sondes d'enregistrement et pour vérifier le fonctionnement et l'emplacement de ces sondes, en utilisant une sonde de contrôle indépendante placée à la même position que celle utilisée lors de la validation.

8.52 La charge complète devrait atteindre la température requise avant que la mesure de la période de stérilisation ne commence. Pour les cycles de stérilisation contrôlés par l'utilisation d'une sonde de référence à l'intérieur de la charge, il convient de veiller tout particulièrement à ce que la température de la sonde de la charge soit contrôlée dans une plage de températures définie avant le début du cycle.

8.53 Une fois la phase à haute température d'un cycle de stérilisation par la chaleur terminée, des précautions devraient être prises pour éviter la contamination d'une

charge stérilisée pendant le refroidissement. Tout liquide ou gaz de refroidissement qui entre en contact avec le produit ou le matériel stérilisé devrait être stérilisé.

8.54 Dans les cas où la libération en fonction de paramètres a été autorisée, il faut mettre en place un système rigoureux de validation du cycle de vie du produit et de surveillance régulière du procédé de fabrication. Ce système devrait être examiné périodiquement.

Pour de plus amples informations sur la libération en fonction de paramètres, consulter:

- [Annexe 17, Libération en fonction de paramètres \(PIC/S\) - Annexes au guide des Bonnes pratiques de fabrication sur les produits pharmaceutiques](#)

Stérilisation par la chaleur humide

8.55 La stérilisation par la chaleur humide peut être réalisée à l'aide de vapeur (contact direct ou indirect). Des systèmes tels que les systèmes à eau surchauffée (cycles en cascade ou en immersion) peuvent être utilisés pour les contenants susceptibles d'être endommagés par d'autres types de cycles (par exemple, les contenants *Soufflage-remplissage-scellage (Blow-Fill-Seal)*, les sacs en plastique).

8.56 À l'exception des produits dans des contenants scellés, les articles à stériliser devraient être secs et emballés dans un système de barrière protectrice qui permet à l'air d'être évacué, à la vapeur de pénétrer et qui empêche toute recontamination après la stérilisation. Tous les articles chargés devraient être secs lorsqu'ils sont retirés du stérilisateur. Le séchage du chargement devrait être confirmé par une inspection visuelle dans le cadre de l'acceptation du procédé de stérilisation.

8.57 La durée, la température et la pression des cycles devraient être utilisées pour surveiller le procédé et elles devraient être enregistrées. Chaque article stérilisé qui est retiré de l'autoclave devrait être inspecté pour vérifier qu'il n'est pas endommagé, que le matériau d'emballage est intact et qu'il ne contient pas d'humidité. Tout article jugé non conforme à l'usage prévu devrait être retiré de l'aire de fabrication et faire l'objet d'une enquête.

8.58 Pour les autoclaves capables d'effectuer des cycles de stérilisation avec un cycle de vide préalable, la température devrait être enregistrée au niveau du drain de la chambre pendant toute la durée de la stérilisation. Des sondes de charge peuvent également être utilisées aux endroits appropriés, mais le système de contrôle devrait demeurer lié à la validation de la charge. Dans le cas des systèmes à vapeur sur place, la température devrait être enregistrée aux points de vidange de condensat appropriés tout au long de la période de stérilisation.

8.59 La validation des cycles devrait inclure un calcul du temps d'équilibrage, du temps d'exposition, de la corrélation entre la pression et la température, et de la plage de températures minimales et maximales pendant l'exposition. La validation des cycles des fluides devrait inclure la température, la durée ou le F0. Les paramètres de procédé critiques devraient être assujettis à des limites définies

(incluant les tolérances appropriées) et être confirmés dans le cadre de la validation de la stérilisation et des critères d'acceptation du cycle de routine.

8.60 Des tests d'étanchéité sur le stérilisateur devraient être effectués périodiquement (normalement chaque semaine) lorsqu'une phase de vide fait partie du cycle ou que le système est ramené, après la stérilisation, à une pression inférieure à celle de l'environnement du stérilisateur.

8.61 Il convient de s'assurer de l'élimination de l'air avant et pendant la stérilisation lorsque le procédé de stérilisation comprend une purge d'air (par exemple, charges d'autoclaves, chambres de lyophilisateurs). Dans le cas des autoclaves, il s'agit d'un test d'élimination d'air pour le cycle (normalement effectué quotidiennement) ou de l'utilisation d'un système de détection d'air. Les charges à stériliser devraient être conçues de manière à permettre une évacuation efficace de l'air et être librement drainées afin d'éviter la formation de condensation.

8.62 La déformation et l'endommagement des contenants non rigides qui sont stérilisés en phase terminale, comme les contenants produits par les technologies BFS ou FFS, devraient être évités grâce à une conception et à un contrôle appropriés du cycle (par exemple, en réglant correctement la pression, les vitesses de chauffage et de refroidissement, et les schémas de chargement).

8.63 Les systèmes de vapeur sur place utilisés pour la stérilisation (par exemple, pour les tuyauteries fixes, les contenants et les chambres de lyophilisation) devraient être conçus et validés de manière appropriée afin de garantir que toutes les parties du système sont soumises au traitement requis. La température, la pression du système et la durée du traitement devraient être contrôlées à des endroits appropriés pendant l'utilisation courante, afin de s'assurer que toutes les zones sont stérilisées de manière efficace et reproductible. Il convient de démontrer que ces emplacements sont représentatifs des emplacements les plus lents à chauffer et qu'ils sont en corrélation avec ces derniers au cours de la validation initiale et de l'utilisation courante. Une fois qu'un système a été stérilisé par de la vapeur sur place, il devrait rester intégré et, lorsque les opérations l'exigent, maintenu sous pression positive ou équipé d'un filtre d'évent de stérilisation avant utilisation.

8.64 Pour les cycles de charges de liquide où de l'eau surchauffée est utilisée pour transférer la chaleur, l'eau chauffée devrait atteindre systématiquement tous les points de contact requis. Les études de qualification initiale devraient inclure la cartographie de la température de l'ensemble de la charge. L'équipement devrait être vérifié régulièrement pour s'assurer que les buses (là où l'eau est introduite) ne sont pas bloquées et que les drains sont exempts de débris.

8.65 La validation de la stérilisation de charges de liquide dans un autoclave à eau surchauffée devrait comprendre la cartographie de la température de l'ensemble de la charge et des études de pénétration de la chaleur et de reproductibilité. Toutes les parties de la charge devraient être chauffées uniformément et atteindre la température désirée pour la durée spécifiée. Les sondes de mesure de la température de routine devraient se trouver aux positions les plus défavorables identifiées au cours du procédé de qualification.

Stérilisation par la chaleur sèche

8.66 La stérilisation par la chaleur sèche utilise des températures d'air ou de gaz élevées pour stériliser un produit ou un article. La stérilisation par la chaleur sèche est particulièrement utile pour l'élimination thermique de contaminants difficiles à éliminer par la chaleur, comme les endotoxines et les pyrogènes. Elle est souvent utilisée dans la préparation des composants pour le remplissage aseptique.

La combinaison du temps et de la température auxquels le produit, les composants ou l'équipement sont exposés devrait produire un niveau adéquat et reproductible de létalité et/ou d'inactivation/élimination des endotoxines et des pyrogènes lorsqu'ils sont utilisés de manière routinière dans les limites établies. Le procédé peut être utilisé dans un four ou dans un tunnel continu (par exemple, pour la stérilisation et la dépyrogénéation de contenants en verre).

8.67 Les tunnels de stérilisation par la chaleur sèche et de dépyrogénéation devraient être configurés de manière à ce que le débit d'air protège l'intégrité et le rendement de l'aire de stérilisation de classe A en maintenant des différences de pression et un débit d'air appropriés dans le tunnel. Les profils de différence de pression d'air devraient être évalués. L'incidence de toute modification du débit d'air devrait être évaluée afin de s'assurer que le profil de chauffage est maintenu.

Tout l'air fourni au tunnel devrait passer par au moins un filtre HEPA. Des tests (au moins 2 fois par année) devraient être effectués périodiquement pour démontrer l'intégrité des filtres à air. Toute pièce de tunnel qui entre en contact avec des composants stérilisés devrait être stérilisée ou désinfectée de façon appropriée.

Les paramètres critiques du procédé qui devraient être pris en compte pendant la validation ou le procédé de routine devraient inclure:

- i. la vitesse de la courroie ou le temps de séjour dans la zone de stérilisation
- ii. la températures minimales et maximales
- iii. la pénétration de la chaleur dans le matériau ou l'article
- iv. la distribution et l'uniformité de la chaleur
- v. les débits d'air déterminés par les profils de différence de pression d'air (corréliés avec les études de distribution de chaleur et de pénétration)

8.68 Lorsqu'il s'agit d'un procédé thermique utilisé dans le cadre du procédé de dépyrogénéation pour tout composant ou équipement/matériel en contact avec le produit, les études de validation devraient démontrer que le procédé fournit une valeur Fh appropriée et entraîne une réduction minimale de 3 log₁₀ de la concentration d'endotoxines. Dans les cas où cette valeur est atteinte, il n'y a pas d'exigence supplémentaire pour démontrer la stérilisation.

8.69 Des contenantsensemencés d'endotoxine devraient être utilisés pendant la validation et être gérés avec soin et faire l'objet d'une réconciliation complète. Les contenants devraient être représentatifs des matériaux normalement traités (en termes de composition des matériaux d'emballage, de porosité, de dimensions, de volume nominal). La quantification des endotoxines et l'efficacité de récupération devraient également être démontrées.

8.70 Les fours à chaleur sèche sont généralement utilisés pour stériliser ou dépyrogéner les composants de l'emballage primaire, les matières premières ou les substances actives. Ils peuvent aussi être utilisés pour d'autres procédés. Ils devraient être maintenus à une pression positive par rapport aux aires propres de classe inférieure tout au long du procédé de stérilisation et d'attente post-stérilisation, à moins que l'intégrité de l'emballage ne soit maintenue. Tout l'air entrant dans le four devrait passer par un filtre HEPA. Les paramètres critiques du procédé qui devraient être pris en compte dans la qualification ou le traitement de routine devraient inclure:

- i. la température
- ii. la période ou le temps d'exposition
- iii. la pression de la chambre (pour le maintien de la surpression)
- iv. la vitesse de l'air
- v. la qualité de l'air dans le four
- vi. la pénétration de la chaleur dans un matériau ou un article (points lents à chauffer)
- vii. la distribution et l'uniformité de la chaleur
- viii. le schéma de la charge et la configuration des articles à stériliser/dépyrogéner, incluant les charges minimales et maximales

Stérilisation par irradiation

8.71 La stérilisation par irradiation sert principalement à stériliser les matériaux et les produits sensibles à la chaleur. L'irradiation ultraviolette n'est pas une méthode acceptable de stérilisation.

Pour obtenir des lignes directrices sur la stérilisation par rayonnements ionisants, veuillez consulter:

- [Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques \(GUI-0009\)](#)
- [PIC/S Annex 12 - Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products](#) (en anglais)

8.72 Les procédures de validation devraient tenir compte des effets de la variation de la densité du produit et des emballages.

Stérilisation par l'oxyde d'éthylène

8.73 Cette méthode ne devrait être utilisée que lorsqu'aucune autre méthode n'est possible. La validation du procédé devrait montrer que:

- le produit n'a pas été endommagé
- les conditions et le temps de dégazage ont permis de réduire tout résidu d'oxyde d'éthylène (OE) gazeux et de produits de réaction à des limites acceptables définies pour le produit ou le matériau donné

8.74 Un contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel. Des précautions devraient être prises pour éviter la présence d'organismes telles que des cristaux ou des protéines séchées dans le matériel. La nature, la porosité et la quantité des matériels d'emballage peuvent avoir une incidence importante sur le procédé.

8.75 Avant d'être exposés au gaz, les matériaux devraient être mis en équilibre avec le taux d'humidité et la température requis par le procédé. La vapeur utilisée pour conditionner la charge de stérilisation devrait être de qualité appropriée. Le temps nécessaire à cette opération devrait être établi selon la nécessité de réduire au minimum le délai avant la stérilisation.

8.76 Chaque cycle de stérilisation devrait être surveillé à l'aide d'IB appropriés, en utilisant le nombre approprié d'unités de test distribuées à travers la charge à des endroits définis qui se sont révélés être les emplacements de pire éventualité pendant la validation.

8.77 Les paramètres critiques du procédé qui pourraient être pris en considération dans le cadre de la validation du procédé de stérilisation et de la surveillance de routine comprennent:

- i. la concentration de gaz d'OE
- ii. la pression
- iii. la quantité de gaz d'OE utilisée
- iv. l'humidité relative
- v. la température
- vi. le temps d'exposition

8.78 Après la stérilisation, la charge devrait être aérée pour permettre à l'OE gazeux et/ou à ses produits de réaction de se désorber du produit emballé à des niveaux prédéterminés. L'aération peut avoir lieu dans la chambre du stérilisateur ou dans une chambre d'aération ou une salle d'aération séparée. La phase d'aération devrait faire partie de la validation globale du procédé de stérilisation par l'OE.

Stérilisation par filtration de produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final

8.79 Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son contenant final, les solutions ou les liquides devraient être stérilisés par filtration à l'aide d'un filtre stérilisant stérile (dont la taille nominale des pores est d'au plus 0,22 µm et qui a été validé de façon appropriée pour obtenir un filtrat stérile). Le produit devrait ensuite être rempli de manière aseptique dans un contenant préalablement stérilisé. Le filtre sélectionné/utilisé devrait être compatible avec le produit et décrit dans l'autorisation de mise sur le marché, voir le paragraphe 8.135.

8.80 Des préfiltres de réduction de la charge microbienne et/ou des filtres stérilisants peuvent être utilisés à plusieurs points au cours du procédé de fabrication pour garantir une charge microbienne faible et contrôlée du liquide

avant le filtre de stérilisation final. En raison des risques supplémentaires potentiels d'un procédé de filtration stérile par rapport à d'autres procédés de stérilisation, une filtration supplémentaire au moyen d'un filtre stérilisant, le plus près possible du point de remplissage, devrait être envisagée dans le cadre d'une SCC globale.

8.81 Le choix des composants du système de filtration ainsi que leur interconnexion et leur disposition au sein du système de filtration, incluant les préfiltres, devraient être fondés sur les attributs de qualité critiques du produit, justifié et documenté. Le système de filtration devrait minimiser la production de fibres et de particules, ne pas provoquer ou contribuer à des niveaux inacceptables d'impuretés ou ne pas altérer la qualité et l'efficacité du produit. De même, les caractéristiques du filtre devraient être compatibles avec le liquide et ne pas être affectées par le produit à filtrer. L'absorption des composants du produit et l'extraction/lixiviation des composants du filtre devraient être évaluées, voir le paragraphe 8.135.

8.82 Le système de filtration devrait être conçu pour:

- i. permettre le fonctionnement selon les paramètres de procédé validés
- ii. maintenir la stérilité du filtrat
- iii. réduire au minimum le nombre de connexions aseptiques nécessaires entre le filtre stérilisant et le remplissage final du produit
- iv. permettre l'exécution des procédures de nettoyage au besoin
- v. permettre la réalisation des procédures de stérilisation, y compris la stérilisation sur place, au besoin
- vi. permettre le test d'intégrité sur place du filtre stérilisant final de 0,22 µm, de préférence sous forme de système fermé, avant et après la filtration si nécessaire
 - Des méthodes de tests d'intégrité sur place devraient être choisies afin d'éviter toute incidence négative sur la qualité du produit.

8.83 La filtration stérile des liquides devrait être validée conformément aux exigences pertinentes de la pharmacopée. La validation peut être réalisée en fonction des différents teneurs ou variations d'un produit, mais elle devrait être effectuée dans les conditions de pire éventualité. Les raisons de ce regroupement devraient être justifiées et documentées.

8.84 Pendant la validation du filtre, le produit à filtrer devrait être utilisé pour les tests de rétention bactérienne du filtre de qualité stérilisante, dans la mesure du possible. Lorsque le produit à filtrer ne convient pas à l'essai de rétention bactérienne, il convient de justifier l'utilisation d'un produit de substitution approprié pour l'essai. Le choix de l'organisme de mise à l'épreuve utilisé dans l'essai de rétention bactérienne devrait être justifié.

8.85 Les paramètres de filtration qui devraient être pris en compte et établis pendant la validation devraient comprendre:

- i. le liquide de mouillage utilisé pour les tests d'intégrité des filtres:
 - devrait être fondé sur la recommandation du fabricant du filtre ou sur le liquide à filtrer (la spécification appropriée de la valeur du test d'intégrité devrait être établie)

- lorsque le système est rincé ou soumis à un test d'intégrité *in situ* avec un liquide autre que le produit, des mesures appropriées sont prises pour éviter tout effet délétère sur la qualité du produit
- ii. les conditions du procédé de filtration, telles que:
 - le temps de rétention avant la préfiltration des liquides et l'effet sur la charge microbienne
 - le conditionnement des filtres, avec liquide si nécessaire
 - le temps de filtration maximum/temps total de contact du filtre avec le liquide
 - la pression maximale de fonctionnement
 - le débit
 - le volume de filtration maximum
 - la température
 - le temps nécessaire pour filtrer un volume connu de solution en vrac et différence de pression à utiliser sur le filtre

8.86 Des contrôles de procédés de routine devraient être mis en œuvre pour assurer le respect des paramètres de filtration validés. Les résultats des paramètres critiques du procédé devraient être inclus dans le dossier du lot, y compris le temps minimal requis pour filtrer un volume connu de solution en vrac et la différence de pression à la surface du filtre. Toute différence significative par rapport aux paramètres critiques au cours de la fabrication devrait être documentée et faire l'objet d'une enquête.

8.87 L'intégrité de l'assemblage du filtre stérilisé devrait être vérifiée par un test d'intégrité avant utilisation (test d'intégrité post-stérilisation avant utilisation ou *PUPSIT*), afin de contrôler les dommages et la perte d'intégrité causés par la préparation du filtre avant utilisation. Un filtre de qualité stérilisante utilisé pour stériliser un liquide devrait subir un test d'intégrité non destructif après utilisation avant que le filtre ne soit retiré de son boîtier.

Le procédé de test d'intégrité devrait être validé et les résultats du test devraient correspondre à la capacité de rétention microbienne du filtre établie pendant la validation. Des exemples d'essais comprennent le point de bulle, le débit de diffusion, l'intrusion d'eau et le maintien de la pression.

Il n'est pas toujours possible de procéder à une *PUPSIT* après la stérilisation en raison de contraintes liées au procédé (par exemple, la filtration de très petits volumes de solution). Dans ces cas, une approche de rechange peut être adoptée à condition qu'une évaluation approfondie des risques ait été réalisée et que la conformité ait été obtenue par la mise en œuvre de contrôles appropriés pour atténuer tout risque lié à un système de filtration non intégré.

Les points à considérer dans une telle évaluation des risques devraient inclure:

- i. une connaissance approfondie et un contrôle du procédé de stérilisation des filtres afin de réduire au minimum les risques de dommage du filtre
- ii. une connaissance approfondie et un contrôle de la chaîne d'approvisionnement, afin d'inclure:

- les installations de stérilisation contractuelles
 - les mécanismes de transport définis
 - la stérilisation de l'emballage du filtre pour éviter d'endommager le filtre pendant le transport et l'entreposage
- iii. une connaissance approfondie des procédés, notamment:
- le type de produit spécifique, y compris la charge de particules et s'il y a un risque d'incidence sur les valeurs d'intégrité du filtre, par exemple la possibilité d'altérer les valeurs des tests d'intégrité et donc d'empêcher la détection d'un filtre non intègre au cours d'un test d'intégrité du filtre après utilisation
 - une préfiltration et des étapes de procédé avant le filtre final de qualité stérilisante, qui élimineraient la charge de particules et clarifieraient le produit avant la filtration stérile.

8.88 L'intégrité des filtres d'évent d'air et de gaz stériles critiques (qui sont directement liés à la stérilité du produit) devrait être vérifiée par des tests après utilisation, et le filtre devrait rester dans l'assemblage de filtre ou le boîtier.

8.89 L'intégrité des filtres à air ou à gaz non critiques devrait être confirmée et enregistrée à des intervalles appropriés. Lorsque les filtres à gaz sont utilisés pendant de longues périodes, leur intégrité devrait être vérifiée lors de l'installation et avant leur remplacement. La durée maximale d'utilisation devrait être spécifiée et contrôlée en fonction du risque (par exemple, en tenant compte du nombre maximal d'utilisations et de cycles de traitement thermique/stérilisation autorisés, le cas échéant).

8.90 Pour la filtration des gaz, il convient d'éviter toute humidification ou tout mouillage involontaire du filtre ou de l'équipement de filtration.

8.91 Si le procédé de filtration stérilisante a été validé en tant que système composé de plusieurs filtres pour obtenir la stérilité d'un fluide donné, le système de filtration est considéré comme une seule unité de stérilisation. Tous les filtres du système devraient passer avec succès les tests d'intégrité après utilisation.

8.92 Dans un système de filtration redondant (où un second filtre stérilisant redondant est présent comme solution de secours, mais où le procédé de stérilisation est validé comme ne nécessitant qu'un seul filtre), un test d'intégrité après utilisation du filtre stérilisant primaire devrait être effectué. S'il est démontré que le filtre est intègre, il n'est pas nécessaire d'effectuer un test d'intégrité après utilisation du filtre redondant (de secours). Toutefois, si le filtre primaire est défaillant, un test d'intégrité après usage du filtre secondaire (redondant) devrait être effectué. Cette opération devrait être effectuée en même temps qu'une enquête et une évaluation des risques afin de déterminer la raison de l'échec du test du filtre principal.

8.93 Les échantillons pour évaluation de la charge microbienne devraient être prélevés sur le produit en vrac et immédiatement avant la filtration stérile finale. Si un système de filtration redondant est utilisé, les échantillons devraient être

prélevés avant le premier filtre. Les systèmes de prélèvement d'échantillons devraient être conçus de manière à ne pas introduire de contamination.

8.94 Les filtres stérilisants pour les liquides devraient être jetés après le traitement d'un seul lot. Le même filtre ne devrait pas être utilisé en continu pendant plus d'un jour ouvrable, à moins que cette utilisation n'ait été validée.

8.95 Lorsque la fabrication d'un produit dans le cadre d'une campagne a été adéquatement justifiée dans la SCC et validée, l'utilisateur du filtre devrait:

- i. évaluer et documenter les risques associés à la durée d'utilisation du filtre pour le procédé de filtration stérile d'un liquide donné
- ii. effectuer des études de validation et de qualification efficaces, y compris une SPA, et les documenter pour démontrer que la durée d'utilisation d'un filtre pour un procédé de filtration stérile donné et un liquide donné ne compromet pas le rendement du filtre de qualité stérilisant final ou la qualité du filtrat
- iii. documenter la durée maximale d'utilisation validée du filtre et mettre en place des contrôles pour s'assurer que les filtres ne sont pas utilisés au-delà de la durée maximale validée
 - les registres de ces contrôles devraient être tenus à jour
- iv. mettre en œuvre des contrôles pour s'assurer que les filtres contaminés par des résidus de liquides ou d'agents de nettoyage, ou considérés comme défectueux de toute autre manière, ne sont plus utilisés

Formage-remplissage-scellage (FFS)

8.96 Les conditions qui s'appliquent aux machines FFS utilisées pour les produits stérilisés en phase terminale et dans la fabrication aseptique devraient être conformes aux exigences environnementales de la présente annexe, comme suit:

- Classe de remplissage (voir le paragraphe 8.3)
- Produit présentant un risque de contamination inhabituel (voir le paragraphe 8.4)
- Exemples d'opérations et de classes pour les opérations de préparation et de procédé aseptiques (tableau 4- voir le paragraphe 8.10)

8.97 La contamination des pellicules d'emballage utilisées dans le procédé de FFS devrait être réduite au minimum par des contrôles appropriés pendant la fabrication, l'approvisionnement et la manutention des composants. Les films d'emballage étant essentiels, des procédures devraient être mises en œuvre pour garantir que les films fournis répondent aux spécifications définies et sont de qualité appropriée, notamment en ce qui concerne l'épaisseur et la résistance du matériau, la contamination microbienne et particulaire, l'intégrité et le graphisme, le cas échéant. La fréquence d'échantillonnage, la charge microbienne et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines et de pyrogènes des pellicules d'emballage et des composants connexes devraient être définis et contrôlés dans le SQP et pris en compte dans la SCC.

8.98 Une attention particulière devrait être accordée à la compréhension et à l'évaluation du fonctionnement de l'équipement, y compris les procédés d'installation, de remplissage, de scellage et de coupe. Il est important que les paramètres critiques du procédé soient compris, validés, contrôlés et surveillés de façon appropriée.

8.99 Tous les gaz en contact avec le produit (par exemple, ceux utilisés pour gonfler le contenant ou pour l'inertage du produit) devraient être filtrés de manière appropriée. Cela devrait être fait juste avant leur utilisation. La qualité des gaz utilisés et l'efficacité des systèmes de filtration de gaz devraient être vérifiées périodiquement conformément aux:

- gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou le contenant primaire (voir le paragraphe 6.18)
- gaz utilisés dans les procédés aseptiques (voir le paragraphe 6.19)

8.100 Les contrôles déterminés pendant la qualification du FFS devraient s'harmoniser avec la SCC. Les aspects à prendre en considération sont les suivants:

- i. Détermination des limites de la zone critique
- ii. Contrôle et surveillance de l'environnement de la machine et de l'environnement immédiat dans lequel la machine est placée
- iii. Exigences relatives à l'habillement du personnel
- iv. Test d'intégrité des lignes de remplissage des produits et des systèmes de filtration (le cas échéant)
- v. Durée de fabrication du lot ou de la campagne de remplissage
- vi. Contrôle des films d'emballage, y compris toute exigence relative à la décontamination ou à la stérilisation des films
- vii. Nettoyage sur place et stérilisation sur place de l'équipement, au besoin
- viii. Fonctionnement de la machine, paramètres et gestion des alarmes (le cas échéant)

8.101 Les paramètres de procédé critiques pour le FFS devraient être déterminés pendant la qualification de l'équipement et inclure:

- i. le réglage pour obtenir des dimensions d'emballage et une coupe uniformes conformément aux paramètres validés
- ii. le réglage, maintien et surveillance des températures de formage validées (y compris le préchauffage et le refroidissement), des temps et pressions de formage, le cas échéant
- iii. le réglage, maintien et surveillance des températures de scellage validées, de l'uniformité de la température de scellage sur l'ensemble du scellage, des temps et pressions de scellage, le cas échéant
- iv. les températures de l'environnement et des produits
- v. le test de la résistance et de l'uniformité des scellés propres au lot
- vi. le réglage pour l'obtention des volumes, des vitesses et de l'uniformité du remplissage voulus

- vii. les réglages pour toute impression supplémentaire (codage des lots), l'embossage ou le désembossage afin de garantir que l'intégrité de l'unité n'est pas compromise
- viii. les méthodes et les paramètres de tests d'intégrité des contenants remplis (voir le paragraphe 8.22)

8.102 Des procédures appropriées devraient être mises en place pour vérifier, contrôler et enregistrer les paramètres critiques du procédé de stérilisation et le fonctionnement de l'équipement pendant la production.

8.103 Les procédures opérationnelles devraient décrire la manière dont les problèmes de formage et de scellage sont détectés et corrigés. Le rejet d'unités ou les problèmes de scellage devraient être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.

8.104 Des procédures d'entretien appropriées devraient être établies en fonction des risques et inclure des plans d'entretien et d'inspection pour l'outillage essentiel à l'efficacité du scellage des unités. Tous les problèmes relevés qui indiquent un problème potentiel de qualité du produit devraient être documentés et faire l'objet d'une enquête.

Soufflage-remplissage-scellage (BFS)

8.105 Le matériel de soufflage-remplissage-scellage servant à la fabrication de produits stérilisés en phase terminale devrait être installé dans un environnement de classe D ou supérieure. Les conditions au point de remplissage devraient être conformes aux exigences environnementales suivantes:

- Classe de remplissage des produits pour la stérilisation terminale (voir le paragraphe 8.3)
- Produit présentant un risque de contamination inhabituel (voir le paragraphe 8.4)

8.106 Équipement BFS utilisé pour le traitement aseptique:

- i. Avec les équipements de type navette utilisés pour le remplissage aseptique, la paraison est ouverte à l'environnement. Par conséquent, les zones où se font l'extrusion, le moulage par soufflage et le scellage devraient respecter les conditions de la classe A dans les zones critiques. L'environnement de remplissage devrait être conçu et entretenu de manière à respecter les conditions de la classe A en ce qui concerne les limites de particules viables et totales, tant en mode non opérationnel qu'en mode opérationnel.
- ii. Dans le cas des équipements rotatifs utilisés pour le remplissage aseptique, la paraison est généralement fermée à l'environnement une fois formée. L'environnement de remplissage à l'intérieur de la paraison devrait être conçu et entretenu de manière à respecter les conditions de la classe A en ce qui concerne les limites de particules viables et totales, tant en mode non opérationnel qu'en mode opérationnel.
- iii. L'équipement peut être installé dans un environnement de classe C ou de classe supérieure, tant que des vêtements de classe A ou B sont utilisés. La

surveillance microbiologique des opérateurs portant des vêtements de classe A ou B dans une aire de classe C devrait être effectuée conformément aux principes de gestion des risques. Les limites et les fréquences de contrôle devraient tenir compte des activités effectuées par ces opérateurs.

8.107 En raison de la production de particules lors de l'extrusion de polymères, de la découpe en cours d'opération et de la taille restreinte des zones de remplissage critiques des équipements BFS, on ne s'attend pas à une surveillance en cours d'opération des particules totales pour les équipements BFS. Toutefois, des données qui démontrent que la conception de l'équipement garantit que les zones critiques de l'environnement du procédé de remplissage répondent aux conditions de classe A en cours d'opération devraient être disponibles.

8.108 La surveillance environnementale des particules viables dans les procédés BFS devrait être basée sur les risques et conçue conformément aux exigences énoncées dans la section relative à la surveillance de l'environnement et des procédés. Une surveillance des particules viables en mode opérationnel devrait être effectuée pendant toute la durée du procédé critique, y compris l'assemblage de l'équipement. Pour les équipements BFS de type rotatif, la surveillance de la zone de remplissage critique peut s'avérer impossible.

8.109 Le programme de contrôle et de surveillance de l'environnement devrait tenir compte des pièces mobiles et des flux d'air complexes générés par le procédé BFS, ainsi que de l'effet des fortes chaleurs dégagées par le procédé (par exemple, au moyen d'études de visualisation des flux d'air et/ou d'autres études équivalentes). Les programmes de surveillance environnementale devraient également prendre en compte des facteurs tels que la configuration et l'intégrité des filtres à air, l'intégrité des systèmes de refroidissement, ainsi que la conception et la qualification des équipements. Voir 6.21 de la section Systèmes de chauffage et de refroidissement et systèmes hydrauliques.

8.110 L'air ou les autres gaz qui entrent en contact avec les surfaces critiques du contenant pendant l'extrusion, la formation ou le scellage du contenant moulé devraient faire l'objet d'une filtration appropriée. La qualité des gaz utilisés et l'efficacité des systèmes de filtration de gaz devraient être vérifiées périodiquement conformément à ce qui suit:

- Gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou le contenant primaire (voir le paragraphe 6.18)
- Gaz utilisés dans les procédés aseptiques (voir le paragraphe 6.19)

8.111 Une conception, un contrôle et un entretien appropriés des systèmes d'entreposage, d'échantillonnage et de distribution des granules de polymère devraient empêcher la contamination particulaire et microbienne de celles-ci.

8.112 La capacité du système d'extrusion à fournir une assurance de stérilité appropriée pour le contenant moulé devrait être comprise et validée. La fréquence d'échantillonnage, la charge microbienne et, le cas échéant, les niveaux

d'endotoxines ou de pyrogènes du polymère brut devraient être définis et contrôlés dans le cadre du SQP et pris en compte dans la SCC.

8.113 Les interventions nécessitant l'arrêt du remplissage ou de l'extrusion, du moulage et du scellage et, le cas échéant, la restérilisation de la machine de remplissage devraient être clairement définies. Ces interventions devraient également être décrites dans la procédure de remplissage et incluses dans la SPA comme pertinentes. Reportez-vous aux informations de la section Simulation de procédé aseptique (SPA) (également appelée test de répartition de milieu) relative aux éléments suivants:

- Manipulations et interventions aseptique (voir le paragraphe 9.34)
- Risques de contamination inutiles (voir le paragraphe 9.35)
- Élaborer le plan de SPA (voir le paragraphe 9.36)

8.114 Les contrôles déterminés pendant la qualification du BFS devraient être alignés avec la SCC du site. Voici les facteurs à prendre en considération:

- i. Détermination des limites de la zone critique
- ii. Contrôle et surveillance de l'environnement de la machine et de l'environnement immédiat dans lequel la machine est placée
- iii. Exigences relatives à l'habillement du personnel
- iv. Test d'intégrité des lignes de remplissage des produits et des systèmes de filtration (le cas échéant)
- v. Durée de fabrication du lot ou de la campagne de remplissage
- vi. Contrôle des granules de polymères, y compris les systèmes de distribution et les températures critiques d'extrusion
- vii. Nettoyage sur place et stérilisation sur place de l'équipement, au besoin
- viii. Fonctionnement de la machine, paramètres et gestion des alarmes (le cas échéant)

8.115 Les paramètres du procédé critiques pour le BFS devraient être déterminés pendant la qualification de l'équipement et inclure:

- i. le nettoyage sur place et la stérilisation sur place des conduites de produits et des aiguilles de remplissage (mandrins)
- ii. le réglage, le maintien et la surveillance des paramètres d'extrusion, y compris la température, la vitesse et le réglage du col de l'extrudeuse en fonction de l'épaisseur de la paraison
- iii. le réglage, le maintien et la surveillance des températures des moules, y compris le taux de refroidissement si nécessaire pour la stabilité du produit
- iv. la préparation et la stérilisation des composants auxiliaires ajoutés à l'unité moulée (par exemple, les bouchons de bouteille)
- v. le contrôle de l'environnement, le nettoyage, la stérilisation et la surveillance des aires critiques d'extrusion, de transfert et de remplissage, le cas échéant
- vi. des tests sur l'épaisseur de la paroi de l'emballage aux points critiques du contenant propres au lot
- vii. le réglage des volumes, des vitesses et de l'uniformité du remplissage

- viii. les réglages pour l'impression supplémentaire (codage des lots), l'embossage ou le désembossage afin de garantir que l'intégrité et la qualité de l'unité ne sont pas compromises
- ix. les méthodes et les paramètres permettant de tester l'intégrité de 100 % de tous les contenants remplis
 - consulter 8.22 de la section relative à la finition des produits stériles
- x. les réglages des pinces coupantes ou des poinçons utilisés pour enlever les déchets de plastique qui entourent les unités remplies (élimination des bavures)

8.116 Des procédures appropriées de vérification, de contrôle et d'enregistrement des paramètres critiques du procédé BFS et du fonctionnement de l'équipement devraient être mises en place pendant la production.

8.117 Les procédures opérationnelles devraient décrire comment les problèmes de soufflage, de formage et d'étanchéité sont détectés et corrigés. Les unités rejetées ou les problèmes de scellage devraient être consignés et faire l'objet d'une enquête.

8.118 Lorsque le procédé BFS comprend l'ajout de composants à des contenants moulés (par exemple, des capuchons ajoutés à des bouteilles de grand volume), les composants devraient être décontaminés de façon appropriée et ajoutés au procédé au moyen d'un procédé propre et contrôlé.

- i. Pour les procédés aseptiques, les composants devraient être ajoutés dans des conditions de classe A, afin d'assurer la stérilité des surfaces critiques, en utilisant des composants prérépandus.
- ii. Pour les produits stérilisés en phase terminale, la validation des procédés de stérilisation terminale devrait garantir la stérilité de toutes les voies critiques du produit entre le composant et le contenant moulé, y compris les zones qui ne sont pas mouillées pendant la stérilisation.
- iii. Des procédures de tests devraient être établies et validées pour garantir que les composants et les contenants moulés sont scellés de manière efficace.

8.119 Des procédures d'entretien appropriées devraient être établies en fonction des risques et inclure des plans d'entretien et d'inspection pour les éléments essentiels au scellage, à l'intégrité et à la stérilité de l'unité.

8.120 Les moules utilisés pour former les contenants sont considérés comme de l'équipement critique. Tout changement ou modification des moules devrait donner lieu à une évaluation de l'intégrité du contenant du produit fini et, le cas échéant, être validé. Tous les problèmes relevés qui indiquent un problème potentiel de qualité du produit devraient être documentés et faire l'objet d'une enquête.

Lyophilisation

8.121 La lyophilisation est une étape critique du procédé. Les activités susceptibles d'affecter la stérilité du produit ou de la matière devraient être considérées comme des extensions du procédé aseptique du produit stérilisé. L'équipement de lyophilisation et ses procédés devraient être conçus pour maintenir la stérilité du

produit ou de la matière pendant la lyophilisation. Pour ce faire, il faut éviter la contamination microbienne et particulaire entre le moment où les produits sont remplis pour la lyophilisation et la fin du procédé de lyophilisation. Toutes les mesures de contrôle en place devraient être déterminées par la SCC du site.

8.122 La stérilisation du lyophilisateur et de l'équipement associé (par exemple, les plateaux, les anneaux de support des flacons) devrait être validée et l'intervalle de temps entre le cycle de stérilisation et l'utilisation devrait être mis à l'épreuve de manière appropriée au cours de la SPA. Reportez-vous aux informations sous 9.33 de la section **Simulation de procédé aseptique**. Le lyophilisateur devrait être stérilisé régulièrement, en fonction de la conception du système. Une nouvelle stérilisation devrait être effectuée après l'entretien ou le nettoyage. Les lyophilisateurs stérilisés et l'équipement associé devraient être protégés de toute contamination après la stérilisation.

8.123 Les lyophilisateurs et les aires de transfert et de chargement/déchargement des produits qui leur sont associés devraient être conçus de manière à réduire autant que possible l'intervention de l'opérateur. La fréquence de la stérilisation des lyophilisateurs devrait être déterminée en fonction de la conception et des risques liés à la contamination du système pendant son utilisation. Les lyophilisateurs qui sont chargés ou déchargés manuellement sans barrière de séparation technologique devraient être stérilisés avant chaque chargement. Dans le cas des lyophilisateurs chargés et déchargés par des systèmes automatisés ou protégés par des systèmes de barrières fermées, la fréquence de stérilisation devrait être justifiée et documentée dans le cadre de la SCC.

8.124 L'intégrité du lyophilisateur devrait être protégée après la stérilisation et pendant la lyophilisation. Le filtre utilisé pour maintenir l'intégrité du lyophilisateur devrait être stérilisé avant chaque utilisation du système et les résultats des tests d'intégrité devraient faire partie de la certification ou de la libération du lot. La fréquence des tests d'intégrité du vide et des fuites de la chambre devrait être documentée. La fuite d'air maximale autorisée dans le lyophilisateur devrait être spécifiée et vérifiée au début de chaque cycle.

8.125 Les plateaux de lyophilisation devraient être vérifiés régulièrement pour s'assurer qu'ils ne sont pas déformés ou endommagés.

8.126 Les points à considérer pour la conception du chargement (et du déchargement, lorsque le matériau lyophilisé est encore non scellé et donc exposé) comprennent les suivants:

- i. Le schéma de chargement du lyophilisateur devrait être précisé et documenté.
- ii. Le transfert de contenants partiellement fermés vers un lyophilisateur devrait être effectué dans des conditions de classe A à tout moment et manipulé de manière à minimiser l'intervention directe de l'opérateur. Des technologies comme des systèmes de convoyeurs ou des systèmes de transfert portables (par exemple, des chariots de transfert à air propre, des postes de travail portables à flux d'air unidirectionnel) devraient être utilisées pour maintenir la propreté du système utilisé pour transférer les contenants partiellement

fermés. Par ailleurs, lorsque la validation le justifie, des plateaux fermés dans une aire de classe A et non rouverts dans la classe B peuvent être utilisés pour protéger des flacons partiellement fermés (par exemple, des boîtes convenablement fermées).

- iii. Les dispositifs de transport et l'aération de la zone de chargement ne devraient pas perturber la circulation du flux d'air.
- iv. Les contenants non scellés (tels que les flacons partiellement fermés) devraient être maintenus dans des conditions de classe A et être séparés des opérateurs par des barrières physiques ou d'autres mesures appropriées.
- v. Lorsque la mise en place des bouchons n'est pas achevée avant l'ouverture de la chambre du lyophilisateur, le produit retiré du lyophilisateur devrait rester dans des conditions de classe A lors des manipulations ultérieures.
- vi. Les ustensiles utilisés lors du chargement et du déchargement du lyophilisateur (par exemple, plateaux, sacs, dispositifs de positionnement, pinces) devraient être stériles.

Systèmes fermés

8.127 Les systèmes fermés peuvent réduire le risque de contamination microbienne, particulaire et chimique provenant de l'environnement adjacent. Les systèmes fermés devraient toujours être conçus de manière à réduire le besoin de manipulations et les risques associés.

8.128 Il est essentiel de garantir la stérilité de toutes les surfaces en contact avec le produit dans les systèmes fermés utilisés pour le procédé aseptique. La conception et la sélection de tout système fermé utilisé pour le procédé aseptique devraient garantir le maintien de la stérilité. Le raccordement de l'équipement stérile (par exemple, tubulure/tuyauterie) au circuit du produit stérilisé après le filtre de qualité stérilisante finale devrait être conçu pour être raccordé de façon aseptique (par exemple, par des dispositifs de connexion stériles intrinsèques).

8.129 Des mesures appropriées devraient être mises en place pour assurer l'intégrité des composants utilisés dans les raccords aseptiques. Les moyens d'y parvenir devraient être déterminés et consignés dans la SCC. Des tests d'intégrité des systèmes appropriés devraient être envisagés lorsqu'il existe un risque de compromettre la stérilité du produit. L'évaluation du fournisseur devrait inclure la collecte de données relatives aux modes de défaillance potentiels susceptibles d'entraîner une perte de stérilité du système.

8.130 L'environnement immédiat de la salle dans laquelle se trouvent les systèmes fermés devrait être déterminé en fonction de leur conception et des procédés mis en œuvre. Pour le procédé aseptique et lorsqu'il existe un risque que l'intégrité du système soit compromise, le système devrait être situé dans une aire de classe A. S'il est possible de démontrer que l'intégrité du système est maintenue à chaque utilisation (par exemple, au moyen de tests de pression ou de surveillance), une aire de classe inférieure peut être utilisée. Tout transfert entre zones classées devrait faire l'objet d'une évaluation approfondie (consulter 4.10 de la section sur

les locaux). Si le système fermé est ouvert (par exemple, pour l'entretien d'une chaîne de fabrication en vrac), cette opération devrait être soit:

- effectuée dans une aire de classe adaptée aux matériaux
 - par exemple, classe C pour les procédés de stérilisation terminale ou classe A pour le procédé aseptique
- faire l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection supplémentaires (et d'une stérilisation en cas de procédé aseptique)

Systèmes à usage unique (SUU)

8.131 Les systèmes à usage unique (SUU) sont utilisés dans la fabrication de médicaments stériles comme solution de rechange à l'équipement réutilisable. Les SUU peuvent être des composants individuels ou comporter plusieurs composants tels que des sacs, des filtres, des tubulures, des connecteurs, des valves, des bouteilles de stockage et des capteurs. Les systèmes à usage unique devraient être conçus de manière à réduire le besoin de manipulations et la complexité des interventions manuelles.

8.132 Les risques spécifiques associés aux SUU devraient être évalués dans le cadre de la SCC. Ces risques comprennent:

- i. l'interaction entre le produit et la surface de contact du SUU (comme l'adsorption, les substances lixiviables et extractibles)
- ii. la fragilité du système par rapport aux systèmes fixes réutilisables
- iii. l'augmentation du nombre et de la complexité des opérations manuelles (y compris l'inspection et la manipulation du système) et des connexions
- iv. la complexité de l'assemblage
- v. la réalisation de tests d'intégrité avant et après utilisation pour les filtres de qualité stérilisante
 - consulter les informations relatives à l'intégrité de l'assemblage du filtre stérilisé, voir le paragraphe 8.87
- vi. la possibilité de trous et de fuites
- vii. la possibilité de compromettre le système au moment de l'ouverture de l'emballage extérieur
- viii. le potentiel de contamination particulière

8.133 Les procédés de stérilisation des SUU devraient être validés et ne devraient pas avoir de répercussions négatives sur le rendement du système.

8.134 L'évaluation des fournisseurs de systèmes à usage unique, y compris la stérilisation, est essentielle à la sélection et à l'utilisation de ces systèmes. Pour les SUU stériles, l'assurance de la stérilité devrait être vérifiée dans le cadre de la qualification du fournisseur, et la preuve de la stérilisation de chaque unité devrait être vérifiée à la réception.

8.135 L'adsorption et la réactivité du produit avec les surfaces en contact avec le produit devraient être évaluées dans les conditions du procédé.

8.136 Il convient d'évaluer les profils d'extraction et de lixiviation du SUU et toute incidence sur la qualité du produit, en particulier lorsque le système est fabriqué à partir de matériaux à base de polymères. Il convient d'évaluer chaque composant pour déterminer l'applicabilité des données relatives au profil d'extractibilité. Pour les composants considérés comme vulnérables aux substances lixiviables, y compris ceux qui peuvent absorber des matériaux transformés ou ceux qui ont un temps de contact prolongé avec les matériaux, il convient d'envisager une évaluation des études sur le profil des substances lixiviables, y compris les préoccupations en matière de sécurité. Les conditions du procédé simulées devraient refléter fidèlement les conditions de procédé réelles et être fondées sur une justification scientifique.

8.137 Les SUU devraient être conçus de manière à conserver leur intégrité tout au long du procédé dans les conditions opérationnelles prévues. Il faut porter une attention particulière à l'intégrité structurelle des composants à usage unique lorsque ceux-ci peuvent être exposés à des conditions extrêmes (telles que des processus de congélation et de décongélation), que ce soit au cours du procédé de routine ou du transport. L'intégrité des dispositifs de connexion stériles intrinsèques (scellés à la chaleur et scellés mécaniquement) devrait être vérifiée dans ces conditions.

8.138 Des critères d'acceptation devraient être établis et mis en œuvre pour les SUU et correspondre aux risques ou à la criticité d'un produit et de ses procédés. À la réception, chaque pièce de SUU devrait être vérifiée pour s'assurer qu'elle a été fabriquée, fournie et livrée conformément à la spécification approuvée. L'emballage extérieur (carton extérieur, pochettes de produit) et l'étiquette devraient être inspectés visuellement et les documents joints (par exemple, le certificat de conformité et la preuve de stérilisation) devraient être examinés et documentés avant l'utilisation du produit.

8.139 Les opérations de manutention manuelles critiques des SUU, comme l'assemblage et les raccordements, devraient être soumises à des contrôles appropriés et vérifiés pendant la SPA.

9. Surveillance de l'environnement et des procédés

Généralités

9.1 Le programme de surveillance de l'environnement et des procédés du site fait partie de la stratégie globale de contrôle de la contamination (SCC) et sert à surveiller les mesures de contrôle conçues pour réduire au minimum le risque de contamination microbienne et particulaire.

Remarque: Prise de façon isolée, la fiabilité de chaque élément du système de surveillance (viable, non viable et APS) est limitée et ne devrait pas être considérée comme un indicateur d'asepsie. Considérés dans leur ensemble, les résultats permettent de confirmer la fiabilité de la conception, de la validation et du fonctionnement du système surveillé.

9.2 En général, ce programme comprend les éléments suivants:

- i. Surveillance de l'environnement – particules totales
- ii. Surveillance de l'environnement et du personnel – particules viables
- iii. Température, humidité relative et autres caractéristiques particulières
- iv. SPA (produits fabriqués de manière aseptique uniquement)

9.3 Les renseignements fournis par ces systèmes devraient être utilisés pour la certification/libération de routine des lots et pour l'évaluation périodique lors de la révision du procédé ou lors d'une enquête. Cela s'applique à la fois à la stérilisation terminale et aux procédés aseptiques. Toutefois, la criticité des répercussions peut varier en fonction du type de produit et de procédé.

Surveillance de l'environnement et des procédés - aperçu

9.4 Un programme de surveillance environnementale devrait être établi et documenté. Le programme de surveillance environnementale vise à:

- i. donner l'assurance que les salles propres et les dispositifs à air propre continuent à fournir un environnement de propreté de l'air approprié, conformément aux exigences de conception et de réglementation
- ii. détecter efficacement les écarts par rapport aux limites environnementales qui déclenchent une enquête et une évaluation du risque pour la qualité du produit

Les évaluations des risques devraient servir à établir le programme complet de surveillance environnementale. Elles devraient couvrir les lieux d'échantillonnage, la fréquence de la surveillance, les méthodes de surveillance et les conditions d'incubation (comme le temps, la ou les températures, les conditions aérobies et/ou anaérobies).

L'évaluation des risques devrait reposer sur une connaissance détaillée des éléments suivants:

- Intrants du procédé et produit final

- Installation et équipement
- Criticité de procédés et d'étapes spécifiques
- Opérations concernées
- Données de surveillance de routine
- Suivi des données obtenues lors de la qualification
- Flore microbienne typique isolée de l'environnement

Les évaluations des risques devraient:

- déterminer les emplacements de surveillance critiques
- déterminer les endroits où la présence de microorganismes pendant le procédé peut avoir une incidence sur la qualité du produit (par exemple, les aires de classe A, les aires de procédé aseptique et les aires de classe B qui sont directement en interface avec une aire de classe A)
- inclure d'autres informations telles que des études de visualisation de l'air
- confirmer l'efficacité du programme de surveillance environnementale du site au moyen d'examen réguliers
 - le programme de surveillance devrait être considéré dans le contexte global de l'analyse des tendances et de la SCC pour le site

9.5 Les salles propres, les dispositifs à air propre et le personnel devraient faire l'objet d'une surveillance régulière à toutes les étapes critiques du procédé, y compris lors de la mise en place des équipements et lorsqu'ils sont en service.

9.6 D'autres caractéristiques, telles que la température et l'humidité relative, devraient être contrôlées dans des plages correspondant aux exigences du produit, du procédé et du personnel, et permettant de respecter les normes de propreté définies (par exemple, classe A ou B).

9.7 La surveillance des zones de qualité A devrait démontrer que les conditions du procédé aseptique sont maintenues pendant les opérations critiques. Les endroits qui présentent le risque le plus élevé de contamination des surfaces de l'équipement stérile, des contenants, des fermetures et du produit devraient être surveillés. Les lieux de surveillance ainsi que l'orientation et le positionnement des dispositifs d'échantillonnage devraient être justifiés et appropriés pour obtenir des données fiables dans les zones critiques.

9.8 Les méthodes d'échantillonnage ne devraient pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

9.9 Des niveaux d'alerte et des seuils d'intervention appropriés devraient être fixés pour la surveillance des particules viables et totales. Les seuils d'intervention maximaux pour les particules totales sont décrits au tableau 5 et les seuils d'intervention maximaux pour les particules viables sont décrits au tableau 6. Toutefois, des seuils d'intervention plus stricts peuvent être appliqués en fonction de l'analyse de la tendance des données, de la nature du procédé ou de ce qui est déterminé dans le cadre de la SCC. Les niveaux d'alerte pour les particules viables et les particules totales devraient être établis sur la base des résultats des tests de

qualification de la salle propre et revus périodiquement en fonction de l'analyse de la tendance des données.

9.10 Les niveaux d'alerte pour les aires de classe A (particules totales uniquement), de classe B, de classe C et de classe D devraient être fixés de manière à détecter et à traiter les tendances négatives (telles que le nombre d'événements ou des événements individuels répétés indiquant une détérioration du contrôle de l'environnement).

9.11 Les procédures de surveillance devraient définir l'approche de tendance. Les tendances devraient comprendre:

- i. une augmentation du nombre d'écarts par rapport au seuil d'intervention ou au niveau d'alerte
- ii. des écarts consécutifs par rapport au niveau d'alerte
- iii. des écarts réguliers, mais isolés par rapport aux limites d'intervention qui peuvent avoir une cause commune (par exemple, des écarts uniques qui suivent toujours une maintenance préventive planifiée)
- iv. des changements dans la composition de la flore microbienne, sa population, et prédominance d'organismes spécifiques
 - il convient d'accorder une attention particulière aux organismes isolés qui peuvent indiquer une perte de contrôle, une détérioration de la propreté ou qui peuvent être difficiles à contrôler, comme les microorganismes qui forment des spores et les moisissures

9.12 Les salles propres de classe C et D devraient faire l'objet d'une surveillance en cours d'opération, sur la base des données recueillies lors de la qualification et des données de routine, afin de permettre une analyse efficace des tendances. Les exigences relatives au niveau d'alerte et aux limites d'intervention dépendront de la nature des opérations effectuées. Les seuils d'intervention peuvent être plus stricts que ceux qui sont énumérés aux tableaux 5 et 6.

9.13 Si les seuils d'intervention sont dépassés, les procédures opérationnelles devraient prescrire une enquête visant à déterminer la cause profonde. Ce type d'enquête consiste à évaluer les répercussions potentielles sur le produit (y compris les lots produits entre la surveillance et la déclaration) et les exigences en matière d'actions correctives et préventives. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, les procédures opérationnelles devraient prévoir une évaluation et un suivi, y compris une enquête et/ou les mesures correctives à prendre pour éviter toute nouvelle détérioration de l'environnement.

Surveillance environnementale - particules totales

9.14 Un programme de surveillance des particules totales doit être mis en place afin d'obtenir des données permettant d'évaluer les risques de contamination potentiels et de garantir le maintien d'un environnement qualifié pour les opérations stériles.

9.15 Les limites de la surveillance environnementale des concentrations de particules en suspension dans l'air pour chaque aire classée sont indiquées au tableau 5.

Tableau 5: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance

Class e	Nombre maximal autorisé de particules/m ³ de taille supérieure ou égale à celle mentionnée au tableau			
	≥ 0,5 µm		≥ 5,0 µm	
	Mode non opérationnel	Mode opérationnel	Mode non opérationnel	Mode opérationnel
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non défini ^a	29 300	Non défini ^a

^a Pour le niveau D, les limites opérationnelles ne sont pas définies. Le fabricant devrait établir des limites opérationnelles basées sur une évaluation des risques et sur des données de routine, le cas échéant.

Remarques:

1. Les limites de particules indiquées au tableau pour le mode « non opérationnel » devraient être atteintes après une courte période « d'épuration » définie pendant la qualification (valeur recommandée de moins de 20 minutes) dans un état sans personnel, une fois les opérations terminées. Reportez-vous aux renseignements sur la classification des salles propres, voir le paragraphe 4.29.
2. L'indication occasionnelle de comptages de macroparticules, en particulier $\geq 5 \mu\text{m}$, dans la classe A peut être considérée comme un mauvais comptage dû à des éléments tels que le bruit électronique, la lumière parasite ou la perte de coïncidence. Toutefois, des comptages répétés ou réguliers de faibles niveaux peuvent indiquer une contamination possible et devraient faire l'objet d'une enquête. De tels événements peuvent indiquer une défaillance précoce du système de filtration de l'air ambiant ou de l'équipement. Ils peuvent également indiquer de mauvaises pratiques lors de l'installation des machines et des opérations de routine.

9.16 Pour la classe A, les particules devraient être surveillées pendant toute la durée du procédé critique, y compris l'assemblage de l'équipement.

9.17 L'aire de classe A devrait être surveillée en permanence (pour les particules $\geq 0,5$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) et avec un débit d'échantillonnage approprié (au moins 28 litres [1 pi³] par minute) afin de capturer toutes les interventions, les événements transitoires et toute détérioration du système. Le système devrait fréquemment mettre en corrélation les résultats des échantillons individuels avec les niveaux d'alerte et les seuils d'intervention à une fréquence permettant d'identifier tout écart potentiel et d'intervenir rapidement. Les alarmes devraient être déclenchées en cas de dépassement des niveaux d'alerte, et des procédures devraient décrire les mesures à prendre en réponse aux alarmes, telles qu'une surveillance microbienne supplémentaire.

9.18 Un système similaire peut être utilisé pour l'aire de classe B, bien que la fréquence d'échantillonnage puisse être réduite. L'aire de classe B devrait être

contrôlée à une fréquence et avec une taille d'échantillon suffisantes pour que toute augmentation des niveaux de contamination et toute détérioration du système soient prises en compte par le programme. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, des alarmes devraient être déclenchées.

9.19 Le choix du système de surveillance devrait tenir compte de tout risque présenté par les matériaux utilisés dans les opérations de fabrication (par exemple, celles impliquant des organismes vivants, des produits pulvérulents ou des produits radiopharmaceutiques) qui peuvent donner lieu à des dangers biologiques, chimiques ou radiologiques.

9.20 En cas de présence de contaminants dus aux procédés utilisés et susceptibles d'endommager le compteur de particules ou de présenter un risque (par exemple, organismes vivants, produits pulvérulents et risques d'irradiation), la fréquence et la stratégie utilisées devraient permettre d'assurer la classification environnementale avant et après l'exposition au risque. Une surveillance accrue des particules viables devrait être envisagée pour assurer une surveillance complète du procédé. Les opérations simulées devraient également être surveillées et exécutées à des intervalles appropriés. L'approche devrait être définie dans la SCC.

9.21 La taille des échantillons prélevés à l'aide de systèmes automatisés dépend habituellement du taux d'échantillonnage du système. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification officielle des salles propres et des dispositifs à air propre. La surveillance des volumes d'échantillons devrait être justifiée.

Surveillance de l'environnement et du personnel – particules viables

9.22 Lorsque des opérations aseptiques sont réalisées, la surveillance microbienne devrait être effectuée fréquemment à l'aide d'une combinaison de méthodes telles que les plaques de sédimentation, l'échantillonnage volumétrique de l'air, l'échantillonnage des gants, des blouses et des surfaces (par exemple, les écouvillons et les plaques de contact). La SCC devrait justifier la méthode d'échantillonnage choisie et démontrer que cette méthode n'a pas d'effets négatifs sur la circulation du flux d'air des classes A et B. Les surfaces des salles propres et des équipements devraient être contrôlées à la fin des opérations.

9.23 Les particules viables dans les salles propres devraient également être contrôlées lorsque les opérations de fabrication normales (telles que la post-désinfection, avant le début de la fabrication, après l'achèvement du lot et après une période d'arrêt) n'ont pas lieu. Les salles associées qui n'ont pas été utilisées devraient également faire l'objet d'une surveillance pour détecter les particules viables.

La surveillance des particules viables est effectuée pour détecter les incidents potentiels de contamination qui peuvent avoir une incidence sur les mesures de contrôle dans les salles propres. En cas d'incident, des emplacements

d'échantillonnage supplémentaires peuvent être utilisés pour vérifier l'efficacité d'une action corrective (par exemple, nettoyage et désinfection).

9.24 La surveillance continue de la qualité de l'air dans l'aire de classe A (par exemple, l'échantillonnage de l'air ou les plaques de sédimentation) devrait être effectuée pendant toute la durée du procédé critique, y compris l'assemblage de l'équipement (installation aseptique). Une approche semblable devrait être envisagée pour les salles propres de classe B en fonction du risque d'incidence sur le procédé aseptique. La surveillance devrait porter sur toutes les interventions, les événements transitoires et la détérioration du système, et éviter tout risque causé par les opérations de surveillance.

9.25 Une évaluation des risques devrait déterminer les lieux, le type et la fréquence de la surveillance du personnel en fonction des activités réalisées et de la proximité du personnel par rapport aux aires critiques. Le personnel devrait être surveillé à intervalles réguliers au cours du procédé, mais sans interférer avec celui-ci. En particulier, le personnel devrait être contrôlé après avoir participé à des interventions critiques. La surveillance devrait porter au minimum sur les gants, mais des parties de la blouse peuvent également être surveillées selon le procédé. Lorsque la surveillance des gants est effectuée après des interventions critiques, les gants extérieurs devraient être remplacés avant la reprise de l'activité. Lorsque la surveillance des blouses est requise après des interventions critiques, la blouse devrait être remplacée avant que d'autres activités aient lieu dans la salle propre. En outre, le personnel devrait être contrôlé à chaque fois qu'il quitte la salle propre de classe B (gants et blouse).

9.26 Le personnel des aires de classe A et B devrait faire l'objet d'un contrôle de la contamination microbienne. Lorsque les opérations sont de nature manuelle (par exemple, composition ou remplissage aseptique), il convient de mettre davantage l'accent sur le contrôle de la contamination microbienne des blouses en raison du risque accru. Cela devrait être justifié dans la SCC.

9.27 Les contrôles de routine effectués par le personnel de fabrication devraient faire l'objet d'une surveillance régulière de la part de l'unité qualité. Consulter aussi les informations dans le paragraphe 8.19.

9.28 Les fabricants devraient envisager d'adopter d'autres systèmes de contrôle appropriés, tels que des méthodes rapides, afin d'accélérer la détection des problèmes de contamination microbiologique et de réduire le risque pour le produit. Les méthodes de contrôle microbien rapides et automatisées peuvent être adoptées après que la validation a démontré qu'elles sont égales ou supérieures aux méthodes établies.

9.29 Les méthodes d'échantillonnage et l'équipement utilisé devraient être parfaitement compris. Il devrait y avoir des procédures établies pour faire fonctionner correctement l'équipement et pour interpréter les résultats de l'échantillonnage. Des données devraient également être disponibles pour étayer l'efficacité de récupération des méthodes d'échantillonnage choisies.

9.30 Les seuils d'intervention pour la contamination par des particules viables sont indiqués au tableau 6.

Tableau 6: Limites d'intervention pour la contamination microbienne

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Plaques de sédimentation (diamètre 90 mm), UFC/4 heures ^a	Plaques de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque ^b	Empreintes de gants, 5 doigts sur les deux mains UFC/gant
A	Aucune croissance ^c			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	
D	200	100	50	

^a Les plaques de sédimentation devraient être exposées dans les zones de classe A et B pendant la durée des opérations (y compris l'installation de l'équipement) et changées au besoin après un maximum de 4 heures. (Le temps d'exposition devrait être basé sur la validation, y compris les études de récupération, et ne pas affecter les propriétés du milieu utilisé.) Pour les aires de classe C et D, le temps d'exposition (maximum de 4 heures) et la fréquence devraient être basés sur la GRQ. Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

^b Les limites de plaques de contact s'appliquent aux surfaces de l'équipement, de la salle et de l'habillement dans les aires de classe A et B. La surveillance de routine de l'habillement n'est habituellement pas requise pour les aires de classe C et D, selon leur fonction.

^c Pour les aires de classe A, toute croissance devrait donner lieu à une enquête.

Remarques: 1. Les types de méthodes de surveillance mentionnés au tableau 6 sont des exemples. D'autres méthodes peuvent être utilisées si elles fournissent des renseignements tout au long du procédé critique pendant lequel le produit peut être contaminé (par exemple, configuration de la ligne aseptique, procédé aseptique, remplissage et chargement du lyophilisateur). 2. Les limites sont appliquées en utilisant le dénombrement des UFC tout au long du document. Si des technologies nouvelles ou différentes présentent des résultats différents de ceux du dénombrement des UFC, le fabricant devrait justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les mettre en corrélation avec le dénombrement des UFC.

9.31 Les microorganismes détectés dans les aires de classe A et B devraient être identifiés au niveau de l'espèce. L'incidence potentielle de ces microorganismes sur la qualité du produit (pour chaque lot concerné) et l'état global de contrôle devraient être évalués. Les microorganismes détectés dans les aires de classe C et D devraient également être identifiés, par exemple:

- lorsque les limites d'intervention ou les seuils d'alerte sont dépassés
- après l'isolement d'organismes qui peuvent:
 - révéler une perte de contrôle, une dégradation de la propreté
 - être difficiles à contrôler, comme les microorganismes et les moisissures qui forment des spores
 - être isolés à une fréquence suffisante pour avoir une compréhension à jour de la flore type de ces zones

Simulation de procédé aseptique (SPA) (également appelée test de répartition de milieu)

9.32 La vérification périodique de l'efficacité des contrôles en place pour le traitement aseptique devrait comprendre une SPA utilisant un milieu nutritif stérile ou un substitut au lieu du produit. La SPA ne devrait pas être le principal moyen de valider le procédé aseptique ou certains aspects du procédé aseptique. L'efficacité du procédé aseptique devrait être déterminée par la conception du procédé, le respect du système de qualité pharmaceutique et des contrôles du procédé, la formation et l'évaluation des données de surveillance. Le choix d'un milieu nutritif ou d'un substitut approprié devrait être fondé sur la capacité du milieu ou du substitut à imiter les caractéristiques physiques du produit qui posent un risque pour sa stérilité pendant le procédé aseptique.

Lorsque les étapes du procédé peuvent avoir un effet indirect sur la viabilité de toute contamination microbienne introduite (par exemple, semi-solides, poudres, matériaux solides, microsphères, liposomes et autres formulations lorsque le produit est refroidi, chauffé ou lyophilisé), des procédés de rechange représentant les opérations aussi fidèlement que possible devraient être mis au point. Lorsque des matériaux de substitution, comme des tampons, sont utilisés dans des parties de la SPA, le matériau de substitution ne devrait pas inhiber la croissance de toute contamination potentielle.

9.33 La SPA devrait imiter le plus possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclure toutes les étapes de fabrication critiques.

- i. La SPA devrait évaluer toutes les opérations aseptiques effectuées à la suite des cycles de stérilisation et de décontamination des matières utilisées dans le procédé jusqu'à ce que le contenant soit scellé.
- ii. Pour les formulations non filtrables, toute étape aseptique supplémentaire devrait être évaluée.
- iii. Lorsque la fabrication aseptique est effectuée dans une atmosphère inerte, le gaz inerte devrait être remplacé par de l'air dans la simulation du procédé, à moins qu'une simulation anaérobie ne soit prévue.
- iv. Les procédés exigeant l'ajout de poudres stériles devraient utiliser un matériau de substitution acceptable conservé dans les mêmes contenants que ceux utilisés dans le procédé en cours d'évaluation.
- v. Il faut éviter les simulations distinctes des opérations de chaque unité (par exemple, les procédés de séchage, de mélange, de broyage et de subdivision d'une poudre stérile). Toute utilisation de simulations individuelles devrait être appuyée par une justification documentée et veiller à ce que les simulations individuelles combinées continuent de couvrir l'ensemble du procédé.
- vi. La procédure de simulation de procédé pour les produits lyophilisés devrait représenter l'ensemble de la chaîne de traitement aseptique, y compris le remplissage, le transport, le chargement, une durée représentative de séjour dans la chambre, le déchargement et le scellage. La simulation du procédé de lyophilisation devrait être effectuée dans les conditions spécifiées,

documentées et justifiées représentant les pires paramètres de fonctionnement.

- vii. La simulation du procédé de lyophilisation devrait reproduire tous les aspects du procédé, sauf ceux qui peuvent avoir une incidence sur la viabilité ou la récupération des contaminants. Par exemple, l'ébullition ou la congélation de la solution devraient être évitées. Les facteurs à prendre en considération pour déterminer la conception de la SPA sont, le cas échéant:
- utiliser de l'air pour briser le vide au lieu d'azote ou d'autres gaz de procédé
 - reproduire l'intervalle maximal entre la stérilisation du lyophilisateur et son utilisation
 - reproduire la période maximale entre la filtration et la lyophilisation
 - prendre en compte les aspects quantitatifs des situations les plus défavorables (par exemple, charger le plus grand nombre de plateaux, reproduire la plus longue durée de chargement lorsque la chambre est ouverte à l'environnement)

9.34 La SPA devrait prendre en compte diverses manipulations et interventions aseptiques qui peuvent se produire au cours d'une production normale ainsi que dans les situations les plus défavorables.

- i. Les interventions inhérentes et correctives représentant le procédé de routine devraient être effectuées d'une manière et à une fréquence similaires à celles du procédé aseptique de routine.
- ii. Lors de la SPA, l'inclusion et la fréquence des interventions devraient être basées sur les risques évalués pour la stérilité du produit.

9.35 La SPA ne devrait pas être utilisée pour justifier des pratiques qui présentent des risques de contamination inutiles.

9.36 Lors de l'élaboration du plan de SPA, le fabricant devrait:

- i déterminer les conditions les plus défavorables couvrant les variables pertinentes, telles que la taille du contenant et la vitesse de la ligne, et leurs répercussions sur le procédé
 - le résultat de l'évaluation devrait justifier les variables choisies
- ii déterminer les tailles représentatives des combinaisons contenant/fermeture à utiliser pour la validation
 - on peut envisager une approche par tranches ou par matrice pour valider la même configuration contenant/fermeture pour différents produits lorsque l'équivalence du procédé est scientifiquement justifiée
- iii déterminer le temps de mise en attente maximal permis pour les produits stériles et l'équipement exposés pendant le procédé aseptique
- iv vérifier que le volume de remplissage par contenant est suffisant pour garantir que le milieu entre en contact avec toutes les surfaces de l'équipement et des composants qui peuvent contaminer directement le médicament stérile

- le volume utilisé devrait fournir un espace de tête suffisant pour soutenir la croissance microbienne potentielle et s'assurer que la turbidité peut être détectée pendant l'inspection
- v exiger que l'air remplace tout gaz inerte utilisé dans le procédé de fabrication aseptique de routine, à moins que la simulation anaérobie ne soit prévue
 - envisager d'inclure des simulations anaérobies occasionnelles dans le cadre de la stratégie de validation globale
 - voir le paragraphe 9.33 point iii
- vi s'assurer que le milieu nutritif sélectionné est capable de soutenir la prolifération d'un groupe désigné de micro-organismes de référence, tel que décrit par la pharmacopée pertinente, et des isolats locaux représentatifs
- vii fournir une justification scientifique de la méthode utilisée pour détecter la contamination microbienne afin de s'assurer que la contamination est détectée de façon fiable
- viii s'assurer que la simulation du procédé est d'une durée suffisante pour mettre à l'épreuve le procédé, les opérateurs qui effectuent des interventions, les changements d'équipe et la capacité de l'environnement de traitement à fournir des conditions appropriées pour la fabrication d'un médicament stérile
- ix veiller à ce que, lorsque le fabricant travaille avec des équipes différentes ou étendues, la SPA soit conçue de manière à prendre en compte les facteurs propres à ces équipes qui sont considérés comme présentant un risque pour la stérilité du produit
 - par exemple, la durée maximale de présence d'un opérateur dans la salle propre
- x simuler des interruptions normales de fabrication aseptique lorsque le procédé est inactif
 - par exemple, changement de quart, rechargement des réservoirs de distribution, ajout d'équipement supplémentaire
- xi s'assurer que la surveillance de l'environnement est effectuée comme il se devrait pour la production courante et pendant toute la durée de la simulation du procédé
- xii s'assurer que, lorsqu'il y a fabrication en mode campagne, comme dans l'utilisation de technologies de barrière ou la fabrication de substances actives stériles, on tient compte de la conception et de la réalisation de la simulation du procédé afin qu'elle simule les risques associés au début et à la fin de la campagne
 - démontrer que la durée de la campagne ne pose aucun risque
- xiii Le rendement de la « SPA en fin de la production ou de la campagne » peut être utilisé à titre d'assurance supplémentaire ou à des fins d'enquête. Toutefois, son utilisation devrait être justifiée dans la SCC et ne devrait pas remplacer la SPA de routine.
 - S'il est utilisé, il devrait être démontré que tout produit résiduel n'a pas d'incidence négative sur la récupération de toute contamination microbienne potentielle.

9.37 Dans le cas des substances actives stériles, la taille du lot devrait être suffisamment importante pour représenter l'opération de routine, simuler les opérations d'intervention dans le pire des cas et couvrir toutes les surfaces qui

peuvent entrer en contact avec le médicament stérile. Tous les matériaux simulés (substituts ou milieux de croissance) devraient également être soumis à une évaluation microbienne. Les matériaux de simulation devraient être suffisants pour satisfaire à l'évaluation du procédé simulé et ne devraient pas compromettre la récupération des microorganismes.

9.38 La SPA devrait être effectuée dans le cadre de la validation initiale. Il devrait y avoir au moins trois essais de simulation satisfaisants consécutifs qui couvrent tous les quarts de travail pendant lesquels le procédé aseptique peut se dérouler. Ces essais devraient également être effectués immédiatement après toute modification importante des pratiques opérationnelles, des installations, des services ou de l'équipement qui est évaluée comme ayant une incidence sur l'assurance de la stérilité du produit. En voici quelques exemples:

- Modifications au système CVCA ou à l'équipement
- Changements apportés au procédé, au nombre de quarts de travail et au personnel
- Fermeture d'une installation importante

Normalement, la SPA (revalidation périodique) devrait être répétée 2 fois par année (environ tous les 6 mois) pour chaque procédé aseptique, chaque ligne de remplissage et chaque quart de travail. Chaque opérateur devrait participer à au moins une SPA réussie chaque année. Une SPA devrait être effectuée après le dernier lot avant l'arrêt, avant de longues périodes d'inactivité ou avant qu'une ligne soit mise hors service ou déplacée.

9.39 En cas d'opération manuelle (par exemple, composition ou remplissage aseptique), chaque type de contenant, de fermeture de contenant et de train d'équipement devrait faire l'objet d'une validation initiale, chaque opérateur devant participer à au moins trois SPA consécutives réussies. Ils devraient être revalidés avec 1 SPA environ tous les 6 mois pour chaque opérateur. La taille du lot de la SPA devrait être identique à celle utilisée dans le procédé de fabrication aseptique de routine.

9.40 Le nombre d'unités traitées (remplies) pour la SPA devrait être suffisant pour simuler efficacement toutes les activités qui représentent le procédé de fabrication aseptique. Le nombre d'unités à remplir devrait être justifié dans la SCC. En général, un minimum de 5 000 à 10 000 unités est rempli. Pour les petits lots (ceux de moins de 5 000 unités), le nombre de contenants pour la SPA devrait être au moins égal à la taille du lot de production.

9.41 Les unités remplies pour la SPA devraient être agitées, retournées ou inversées avant l'incubation afin d'assurer le contact du milieu avec toutes les surfaces intérieures du contenant. Toutes les unités intégrées de la SPA devraient être incubées et évaluées, y compris les unités présentant des défauts cosmétiques ou celles qui ont fait l'objet de contrôles non destructifs en cours de procédé. Le nombre d'unités qui sont éliminées au cours de la simulation du procédé et qui ne sont pas incubées devrait être comparable au nombre d'unités éliminées au cours d'un remplissage de routine, et uniquement si les PON de la production précisent

clairement que les unités devraient être éliminées dans les mêmes circonstances (par exemple, type d'intervention, emplacement de la ligne, nombre précis d'unités éliminées).

Il ne devrait en aucun cas y avoir plus d'unités retirées au cours d'un test de répartition de milieu que lors d'un cycle de production. Il peut s'agir, par exemple, d'unités qui devraient être éliminées au cours d'une production de routine après le procédé de préparation ou à la suite d'un type d'intervention spécifique. Pour bien comprendre le procédé et évaluer les risques de contamination pendant la préparation aseptique ou les nettoyages obligatoires de la ligne, ces unités sont généralement incubées séparément. Elles ne sont pas nécessairement incluses dans les critères d'acceptation de la SPA.

9.42 Lorsque les procédés comprennent des matériaux qui entrent en contact avec les surfaces en contact avec le produit, mais qui sont ensuite jetés (par exemple, les produits rincés), les matériaux jetés devraient être simulés avec un milieu nutritif et incubés dans le cadre de la SPA, sauf s'il peut être démontré que cette production de déchets n'a pas d'incidence sur la stérilité du produit.

9.43 Les unités remplies de la SPA devraient être incubées dans un contenant transparent de façon à garantir la détection visuelle de la croissance microbienne. Pour les contenants de produits qui ne sont pas transparents (verre ambré, plastique opaque), des contenants transparents de configuration identique peuvent être substitués pour faciliter la détection de la contamination. S'il n'est pas possible d'utiliser un contenant transparent de configuration identique comme substitut, une méthode appropriée de détection de la croissance microbienne devrait être mise au point et validée. Les microorganismes isolés des unités contaminées devraient être identifiés au niveau de l'espèce, lorsque cela est possible, afin d'aider à déterminer la source probable de la contamination.

9.44 Les unités remplies de la SPA devraient être incubées sans délai inutile afin d'obtenir une récupération optimale de contamination potentielle. La sélection (et la durée) des conditions d'incubation devrait être scientifiquement justifiée et validée afin de fournir un niveau de sensibilité approprié pour détecter la contamination microbienne.

9.45 Lorsque l'incubation est terminée:

- i. Les unités remplies de la SPA devraient être inspectées par du personnel dûment formé et qualifié pour détecter la contamination microbienne. L'inspection devrait être effectuée dans des conditions qui facilitent l'identification de toute contamination microbienne.
- ii. Les échantillons prélevés dans des unités remplies devraient faire l'objet d'un contrôle positif par inoculation avec une gamme appropriée d'organismes de référence et des isolats locaux représentatifs.

9.46 L'objectif devrait être une croissance nulle. Toute unité contaminée devrait entraîner un échec de la SPA et les mesures suivantes devraient être prises:

- i Une enquête visant à déterminer la ou les causes fondamentales les plus probables
- ii La détermination et la mise en œuvre de mesures correctives appropriées
- iii Un nombre suffisant de SPA consécutives réussies (au moins 3) pour démontrer que le procédé est à nouveau maîtrisé
- iv Un examen rapide de tous les enregistrements appropriés sur la production aseptique depuis la dernière SPA réussie:
 - a. Le résultat de l'examen devrait comprendre une évaluation des risques de brèches stériles potentielles dans les lots fabriqués depuis la dernière SPA réussie.
 - b. Tous les autres lots qui ne sont pas mis en marché devraient être inclus dans la portée de l'enquête.
 - o Toute décision relative à leur libération devrait tenir compte du résultat de l'enquête.
- v La mise en quarantaine de tous les produits qui ont été fabriqués sur une ligne à la suite d'un échec de simulation de procédé jusqu'à ce que l'échec de simulation de procédé ait été résolu avec succès
- vi Les mesures prises pour limiter les activités de l'opérateur, jusqu'à ce que la personne ait suivi une nouvelle formation et ait été requalifiée, lorsque l'enquête sur les causes profondes a déterminé que la défaillance était liée à l'activité de l'opérateur
- vii La reprise de la production seulement après la revalidation réussie

9.47 Toutes les analyses concernant la SPA devraient être entièrement documentées et inclure une réconciliation des unités traitées (par exemple, les unités remplies, incubées et non incubées). La justification des unités remplies et non incubées devrait être incluse dans la documentation. Toutes les interventions effectuées pendant la SPA devraient être consignées, y compris l'heure de début et de fin de chaque intervention et la personne impliquée. Toutes les données de surveillance microbienne ainsi que les autres données d'essai devraient être consignées dans le dossier de lot de la SPA.

9.48 Une analyse SPA ne devrait être interrompue que lorsque des procédures écrites exigent que les lots commerciaux soient traités de la même façon. Dans de tels cas, une enquête devrait être documentée.

9.49 Un procédé aseptique devrait être soumis à une nouvelle validation initiale lorsque:

- i. le procédé aseptique spécifique n'a pas été utilisé pendant une période prolongée
- ii. une modification du procédé, de l'équipement, des procédures ou de l'environnement est susceptible d'affecter le procédé aseptique
 - o de nouveaux contenants de produits ou de nouvelles combinaisons contenant-fermeture ont été ajoutés

10. Contrôle de la qualité

10.1 Il devrait y avoir du personnel disponible possédant une formation et une expérience appropriées en microbiologie et en assurance de la stérilité, ainsi qu'une connaissance des procédés. Du personnel formé et expérimenté est nécessaire pour soutenir la conception des activités de fabrication, le régime de surveillance de l'environnement et toute enquête évaluant les répercussions des événements microbiologiques sur l'innocuité de la drogue stérile.

10.2 Les spécifications pour les matières premières, les composants et les produits devraient inclure des exigences relatives aux limites microbiennes, particulaire, pyrogénique ou d'endotoxine lorsque la surveillance ou la stratégie de contrôle de la contamination (SCC) en ont indiqué le besoin.

10.3 La charge microbienne devrait être effectuée sur chaque lot pour les produits remplis de façon aseptique et les produits stérilisés en phase terminale. Les résultats devraient être pris en compte dans le cadre de l'examen final du lot.

Des limites liées à la charge microbienne immédiatement avant la stérilisation par filtration finale ou par procédé de stérilisation terminale devraient être établies, et cela dépend de l'efficacité de la méthode de stérilisation utilisée. Les échantillons qui représentent le pire scénario (comme à la fin du temps de maintien) devraient être prélevés. Si des paramètres de stérilisation par méthode d'exposition sont mis en place pour les produits stérilisés en phase terminale, la charge microbienne ne devrait être contrôlée qu'aux intervalles réguliers appropriés.

10.4 Dans le cas des produits dont la libération en fonction des paramètres est approuvée, il faut élaborer un programme de surveillance de la charge microbienne avant la stérilisation pour le produit rempli avant le début du cycle de stérilisation. La charge microbienne devrait être déterminée pour chaque lot. L'échantillonnage des unités remplies avant la stérilisation devrait être effectué aux emplacements fondés sur le pire scénario et être représentatif du lot. Tout organisme détecté au cours de l'analyse de la charge microbienne devrait être identifié et son incidence sur l'efficacité du procédé de stérilisation devrait être déterminée. Le cas échéant, le niveau d'endotoxine/de pyrogène devrait être surveillé.

10.5 Le test de stérilité appliqué au produit fini devrait être considéré comme la fin d'une série de mesures de contrôle critique destinées à garantir la stérilité. Un test de stérilité ne peut pas être utilisé pour assurer la stérilité d'un produit qui ne respecte pas ses paramètres de conception, les procédures ou des paramètres de validation. L'analyse de stérilité devrait être validée pour le produit concerné.

10.6 L'analyse de stérilité devrait être effectuée dans des conditions aseptiques. Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité devraient être représentatifs de l'ensemble du lot. En particulier, les échantillons devraient être prélevés sur des parties du lot considérées comme les plus susceptibles de contamination, par exemple:

- i. pour les produits qui ont été remplis de façon aseptique, les échantillons devraient comprendre des contenants remplis au début et à la fin du lot.

- D'autres échantillons, comme ceux prélevés après des interventions critiques, devraient être envisagés en fonction du risque.
- ii. dans le cas des produits qui ont été stérilisés à la chaleur dans leur contenant final, les échantillons devraient représenter l'emplacement le plus défavorable (par exemple, la partie de chaque chargement la plus froide ou la plus lente à chauffer).
 - iii. pour les produits qui ont été lyophilisés, les échantillons devraient être prélevés dans différentes charges de lyophilisation.

Remarque: Lorsque le procédé de fabrication donne lieu à des sous-lots (par exemple, pour les produits stérilisés en phase terminale), des échantillons de chaque sous-lot devraient être prélevés et un test de stérilité devrait être effectué pour chaque sous-lot. Les autres tests du produit fini devraient être effectués séparément.

10.7 Il se peut qu'il ne soit pas possible d'obtenir le résultat d'une analyse de stérilité pour certains produits avant leur libération, car la durée de conservation est trop courte pour qu'un test de stérilité puisse être effectué. Dans ces cas, il convient d'évaluer et de documenter les considérations supplémentaires relatives à la conception du procédé ainsi que la surveillance supplémentaire et/ou les autres méthodes d'essai requises pour atténuer les risques identifiés.

10.8 Tout procédé (par exemple, vaporisation de peroxyde d'hydrogène, ultraviolet) utilisé pour décontaminer les surfaces externes des échantillons avant l'essai ne devrait avoir aucune incidence négative sur la sensibilité de la méthode d'essai ou la fiabilité de l'échantillon.

10.9 Les milieux utilisés pour les analyses de produits devraient être soumis à un contrôle de qualité conformément à la pharmacopée applicable avant d'être utilisés. Les milieux utilisés pour la surveillance de l'environnement et la SPA devraient être testés pour la stimulation de la croissance avant utilisation, en se basant sur des justifications scientifiques avec des microorganismes de référence désignés et en incluant des isolats locaux suffisamment représentatifs. L'utilisateur final devrait effectuer un test de contrôle qualité des milieux. Les essais de milieux effectués par des fournisseurs ou par des sous-traitants devraient être justifiés et les conditions de transport et d'expédition devraient être examinées rigoureusement.

10.10 Les données de surveillance de l'environnement et les données sur les tendances générées pour les aires classifiées devraient être examinées dans le cadre de la certification ou de la libération du lot de produits. Il devrait exister une procédure écrite décrivant les mesures à prendre lorsque les données issues de la surveillance de l'environnement s'écartent de la tendance ou dépassent les limites établies. Pour les produits à courte durée de conservation, il se peut que les données environnementales au moment de la fabrication ne soient pas disponibles. Dans ce cas, l'examen de conformité devrait comprendre un examen des données disponibles les plus récentes. Les fabricants de ces produits devraient envisager d'utiliser des méthodes rapides ou alternatives.

10.11 Les méthodes microbiennes rapides et automatisées utilisées à des fins de fabrication générale devraient être validées pour le ou les produits ou procédés concernés.

Glossaire

Sigles et abréviations

IPA: ingrédient pharmaceutique actif

UFC: unité formant la colonie

OE: oxyde d'éthylène

BPF: bonnes pratiques de fabrication

PIC/S: Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique

SBAR: systèmes de barrières à accès restreint

PON: procédure opérationnelle normalisée

EPI: eau pour injection

Définitions

Les définitions indiquées ci-dessous expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans la présente annexe. Dans le cas des définitions directement tirées d'autres documents, la source est indiquée entre parenthèses à la fin de la définition. En cas de divergence, la définition de la *Loi sur les aliments et drogues* ou du *Règlement sur les aliments et drogues* a préséance. D'autres définitions sont fournies dans les [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

Agent sporicide:

Agent qui détruit les spores bactériennes et fongiques lorsqu'il est utilisé en concentration suffisante pendant un temps de contact déterminé. On s'attend à ce qu'il tue tous les microorganismes en phase végétative.

Air primaire:

Air filtré qui n'a pas été interrompu avant d'entrer en contact avec le produit exposé et les surfaces en contact avec le produit et peut ajouter de la contamination à l'air avant d'atteindre la zone critique.

Aire classifiée:

Aire contenant un certain nombre de salles propres. Voir la définition de « salle propre ».

Aire propre:

Aire répondant à des normes définies de propreté particulaire et microbiologique qui contient généralement un certain nombre de salles propres réunies.

Alimentation en air de classe A:

Air qui passe à travers un filtre qualifié pour produire un air de classe A pour les particules totales, sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une surveillance continue des particules totales ou de respecter les limites de surveillance des particules

viables de classe A. Utilisé spécifiquement pour protéger les flacons entièrement fermés dont le bouchon n'a pas encore été serti.

Asepsie:

État de maîtrise atteint par l'utilisation d'une aire de travail aseptique et l'exécution d'activités d'une manière qui empêche la contamination microbienne de la substance stérile exposée.

Barrière:

Cloison physique qui assure la protection de l'aire de traitement aseptique (habituellement de classe A) en la séparant de l'environnement immédiat. Ces systèmes utilisent souvent, en tout ou en partie, les technologies de barrière connues sous le nom de SBAR ou isolateurs.

Bras mort:

Partie d'une conduite où le liquide ne circule pas (peut rester stagnant) qui est supérieure à 3 diamètres internes de conduite.

Campagne de fabrication:

Fabrication d'une série de lots du même produit en succession au cours d'une période donnée, dans le strict respect de mesures de contrôle établies et validées.

Charge microbienne:

Nombre total de microorganismes associés à un élément particulier, comme le personnel, les environnements de fabrication (air et surfaces), l'équipement, l'emballage des produits, les matières premières (y compris l'eau), les matériaux en cours de traitement ou les produits finis.

Circulation d'air turbulente:

Air qui n'est pas unidirectionnel. L'air turbulent dans les salles propres devrait circuler dans la salle propre à l'aide d'un système de dilution du flux mixte de façon à garantir le maintien d'une qualité d'air acceptable.

Circulation d'air unidirectionnelle:

Flux d'air se déplaçant dans une seule direction, de manière robuste et uniforme, et à une vitesse suffisante, pour balayer de façon reproductible les particules loin de la zone de traitement ou d'essai critique.

Classification des salles propres:

Méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification pour une salle propre ou un dispositif à air propre, en mesurant la concentration totale de particules.

Contamination:

Introduction indésirable d'impuretés de nature microbiologique (quantité et type de microorganismes, pyrogènes) ou de particules étrangères dans ou sur une matière première, une substance intermédiaire, une substance active ou un médicament. Peut se produire pendant la production, l'échantillonnage, l'emballage ou le

reconditionnement, l'entreposage ou le transport. Risque de nuire à la qualité du produit.

Décontamination biologique:

Procédé qui élimine la charge microbienne viable en utilisant des agents chimiques sporicides.

Décontamination:

Procédé d'élimination ou de réduction de tout contaminant (produit chimique, déchet, résidu ou microorganisme) d'une aire, d'un objet ou d'une personne dans son ensemble. La méthode de décontamination utilisée (par exemple, nettoyage, désinfection, stérilisation) devrait être choisie et validée pour atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de l'article décontaminé. Voir la définition de « décontamination biologique ».

Dépyrogénéation:

Procédé conçu pour éliminer ou désactiver les substances pyrogènes (par exemple, les endotoxines) de façon à réduire leur concentration jusqu'à une quantité minimale spécifiée.

Désinfection:

Procédé par lequel on réduit le nombre de microorganismes en utilisant un produit qui a une action irréversible sur leur structure ou leur métabolisme, jusqu'à un niveau jugé approprié pour un objectif défini.

Dispositif de connexion stérile intrinsèque:

Dispositif qui réduit le risque de contamination pendant le procédé de raccordement. Il peut s'agir d'un scellement mécanique ou par fusion.

Endotoxine:

Produit pyrogène (par exemple, lipopolysaccharide) présent dans la paroi cellulaire des bactéries Gram négatives. Les endotoxines peuvent provoquer des réactions allant de la fièvre à la mort chez les patients qui reçoivent des injections.

Filtre HEPA:

Filtre à particules à haute efficacité spécifié conformément à une norme internationale appropriée.

Filtre stérilisant:

Filtre qui, lorsqu'il est validé de façon appropriée, élimine un défi microbien défini pour un fluide ou un gaz produisant un effluent stérile. Ces filtres ont généralement une taille de pore égale ou inférieure à 0,22 µm.

Formage-remplissage-scellage (*Form-Fill-Seal*, FFS):

Procédé de remplissage automatisé, habituellement utilisé pour les produits stérilisés en phase terminale. Le procédé consiste à fabriquer le contenant primaire à partir d'un rouleau plat continu de pellicule d'emballage, tout en remplissant

simultanément le contenant formé avec le produit et en scellant les contenants remplis de façon continue. Les procédés de FFS peuvent utiliser :

- le système à bande unique
 - où un seul rouleau de film plat est enroulé sur lui-même pour former une cavité ou
- un système à double bande
 - où deux rouleaux de film plat sont réunis pour former une cavité, souvent à l'aide de moules sous vide ou de gaz sous pression.

La cavité ainsi formée est remplie, scellée et découpée en sections. Les films sont généralement constitués d'un matériau polymère, d'une feuille enduite de polymère ou d'un autre matériau approprié.

Indicateurs biologiques (IB):

Une population de microorganismes inoculés sur un support approprié (par exemple, une solution, un contenant ou une fermeture) et placés dans un stérilisateur, une charge ou une salle afin de déterminer l'efficacité du cycle de stérilisation ou de désinfection d'un procédé physique ou chimique. Le microorganisme d'épreuve est sélectionné et validé sur la base de sa résistance au procédé donné. La valeur D du lot entrant, la numération microbiologique et la pureté définissent la qualité de l'IB.

Intervention corrective:

Intervention effectuée pour corriger ou ajuster un procédé aseptique pendant son exécution. Ces interventions ne se produisent pas nécessairement à une fréquence déterminée dans le procédé aseptique de routine.

Les exemples incluent le dégagement des bourrages de composants, la réparation des fuites, l'ajustement des capteurs et le remplacement des composants de l'équipement.

Intervention critique:

Intervention (corrective ou inhérente) dans la zone critique.

Interventions inhérentes:

Intervention qui fait partie intégrante du procédé aseptique et qui est nécessaire pour l'installation, les opérations courantes et/ou la surveillance (par exemple, l'assemblage aseptique, le réapprovisionnement des contenants, l'échantillonnage environnemental). Les interventions inhérentes sont requises par la procédure ou l'instruction de travail pour l'exécution du procédé aseptique.

Isolateur:

Enceinte pouvant faire l'objet d'une décontamination biologique intérieure reproductible, avec une zone de travail interne répondant aux conditions de classe A qui assure un isolement continu et sans compromis de son intérieur par rapport à l'environnement externe (par exemple, l'air ambiant de la salle propre et le personnel). Il existe deux grands types d'isolateurs :

- Les **systèmes d'isolateurs fermés** excluent toute contamination externe de l'intérieur de l'isolateur en réalisant le transfert de matériel par connexion aseptique à l'équipement auxiliaire, plutôt que par l'utilisation d'ouvertures vers le milieu environnant. Les systèmes fermés restent scellés pendant toute la durée des opérations.
- Les **systèmes d'isolateurs ouverts** sont conçus pour permettre l'entrée et/ou la sortie continue ou semi-continue de matières pendant les opérations par une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (au moyen d'une surpression continue, par exemple) pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur.

Isolats locaux:

Microorganismes représentatifs du site qui sont fréquemment isolés grâce à la surveillance de l'environnement dans les zones classifiées (en particulier les aires de classe A et B), à la surveillance du personnel ou aux résultats d'essais de stérilité positifs.

Limite d'intervention:

Mesure pertinente établie (par exemple, les limites microbiennes ou de particules en suspension dans l'air) qui, lorsqu'elle est dépassée, devrait déclencher une enquête appropriée et des mesures correctives fondées sur l'enquête.

Lyophilisation:

Procédé de séchage physico-chimique conçu pour éliminer les solvants, par sublimation, des systèmes aqueux et non aqueux, principalement pour assurer la stabilité du produit ou du matériau. Le terme lyophilisation est synonyme de séchage par le froid.

Matière première:

Tout ingrédient destiné à être utilisé dans la fabrication d'un médicament stérile, y compris ceux qui peuvent ne pas apparaître dans le produit pharmaceutique final.

Matières extractibles

Entités chimiques qui migrent de la surface de l'équipement de traitement vers le produit ou la matière en cours de traitement lorsqu'elles sont exposées à un solvant approprié dans des conditions extrêmes.

Matières lixiviables:

Entités chimiques qui migrent dans les produits à partir de la surface de l'équipement de traitement ou des contenants qui est en contact avec le produit dans des conditions normales d'utilisation et/ou de stockage.

Médicament stérile:

Dans la présente ligne directrice, le terme « ;médicament stérile; » fait référence à un ou plusieurs éléments stérilisés exposés à des conditions aseptiques et constituant finalement la substance active stérile ou le médicament stérile fini. Ces éléments comprennent les contenants, les fermetures et les composants du

médicament fini ou d'un produit rendu stérile par un procédé de stérilisation terminale.

Mise hors service:

Décrit une situation dans laquelle un procédé, un équipement ou une salle propre sont fermés et ne seront plus utilisés.

Nettoyage:

Processus d'élimination de la contamination (par exemple, les résidus de produit et les résidus de désinfectant).

Niveau d'alerte:

Une mesure pertinente définie (par exemple, les concentrations microbiennes ou de particules en suspension dans l'air) fournissant un avertissement rapide en cas de dérive des conditions de fonctionnement normales et de l'état validé, qui ne justifie pas nécessairement l'application de mesures correctives, mais qui déclenche un examen et un suivi appropriés pour régler le problème potentiel. Les niveaux d'alerte sont établis sur la base des données courantes et des tendances de qualification et sont revus périodiquement. Le niveau d'alerte peut être fondé sur un certain nombre de paramètres, y compris les tendances défavorables, les excursions individuelles au-delà d'une limite établie et les événements répétés.

Opérateur:

Toute personne participant à l'opération de traitement, y compris l'installation de la ligne, le remplissage, la maintenance ou tout autre membre du personnel associé aux activités de fabrication.

Paraison:

Tube de polymère extrudé par la machine FFS à partir de duquel les contenants sont formés.

Patient:

Humain ou animal, y compris les participants à un essai clinique.

Pire cas:

Ensemble de conditions englobant les limites et les circonstances de traitement, y compris celles qui sont conformes aux procédures d'exploitation normalisées, qui présentent le plus grand risque de défaillance du procédé ou du produit (comparativement aux conditions idéales). Ces conditions présentent le potentiel le plus élevé, mais n'entraînent pas toujours nécessairement une défaillance du produit ou du procédé.

Préparation et traitement aseptiques:

La manipulation de médicaments, de contenants ou de dispositifs stériles dans un environnement contrôlé dans lequel l'alimentation en air, les matériaux et le personnel sont soumis à des règles visant à prévenir la contamination microbienne, particulaire, d'endotoxine ou pyrogénique.

Produits radiopharmaceutiques:

« Une drogue qui présente une désintégration spontanée du noyau instable avec émission de particules nucléaires ou de photons. » (C.03.201)

Pyrogène:

Substance qui provoque une réaction fébrile chez les patients qui reçoivent des injections.

Qualification de l'habillement:

Programme qui établit, au départ et périodiquement, la capacité d'une personne à enfiler la blouse complète.

Qualification des salles propres:

Méthode d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un dispositif à air propre par rapport à son utilisation prévue.

Salle propre:

Salle conçue, entretenue et contrôlée pour prévenir la contamination microbienne et particulaire des produits pharmaceutiques. Cette salle se voit attribuer un niveau de propreté de l'air approprié et le respecte de manière reproductible.

Sas:

Espace clos avec portes à verrouillage automatique, construit pour maintenir le contrôle de la pression de l'air entre des pièces contiguës (généralement avec des normes de propreté de l'air différentes). Le but d'un sas est d'empêcher la pénétration de particules et la contamination de microorganismes à partir d'une zone moins contrôlée.

Simulation de procédé aseptique (SPA):

Simulation de l'ensemble du procédé de fabrication aseptique afin de vérifier la capacité du procédé à assurer la stérilité du produit. Comprend toutes les opérations aseptiques associées à la fabrication de routine (par exemple, l'assemblage de l'équipement, la formulation, le remplissage, la lyophilisation et les procédés de scellage, au besoin).

Soufflage-remplissage-scillage (*Blow-Fill-Seal*, BFS):

Technologie dans laquelle les contenants sont formés à partir d'un granulé thermoplastique, remplis de produit, puis scellés dans une opération continue, intégrée et automatique. Les 2 types les plus courants de machines FFS sont les remplisseuses alternatives (avec coupe de la paraison) et les remplisseuses rotatives (paraison fermée).

Stérilisation en phase terminale:

Application d'un agent stérilisant létal ou de conditions à un produit dans son contenant final pour obtenir un niveau d'assurance de stérilité (NAS) prédéterminé de 10 ou plus. Par exemple, la probabilité théorique qu'un seul microorganisme

viable soit présent sur ou dans un appareil stérilisé est égale ou inférieure à 1×10^{-6} (1 sur un million).

Stérilisation par méthode d'exposition':

Procédé suffisant pour fournir une réduction d'au moins $12 \log_{10}$ des microorganismes ayant une valeur D minimale de 1 minute.

Stratégie de contrôle de la contamination (SCC):

Ensemble planifié de contrôles des microorganismes, des endotoxines, des pyrogènes et des particules découlant de la compréhension actuelle des produits et des procédés qui assure le rendement des procédés et la qualité des produits. Les contrôles peuvent comprendre les :

- paramètres et attributs liés à la substance active
- matières et composants des produits pharmaceutiques et des excipients
- conditions d'exploitation de l'installation et de l'équipement
- contrôles en cours de fabrication
- spécifications du produit fini
- méthodes connexes et fréquence de la surveillance et du contrôle

Surfaces critiques:

Surfaces susceptibles d'entrer directement en contact avec un médicament stérile ou ses contenants ou fermetures, ou d'avoir une incidence directe sur ceux-ci. Les surfaces critiques sont rendues stériles avant le début de la fabrication et la stérilité est maintenue tout au long du procédé.

Système de barrières à accès restreint (SBAR):

Système qui fournit un environnement clos, mais pas totalement étanche, répondant à des conditions définies de qualité de l'air (pour un traitement aseptique de classe A) et utilisant une enceinte à parois rigides et des gants intégrés pour séparer son intérieur du milieu environnant de la salle propre. Les surfaces intérieures du SBAR sont désinfectées et décontaminées avec un agent sporicide. Les opérateurs utilisent des gants, des demi-combinaisons, des PTR et d'autres ports de transfert intégrés pour effectuer des manipulations ou transporter des matériaux à l'intérieur du SBAR. Selon la conception, les portes sont rarement ouvertes, et seulement dans des conditions strictement prédéfinies.

Système fermé:

Système dans lequel le produit n'est pas exposé au milieu environnant. Par exemple, cela peut être réalisé en utilisant des conteneurs de produits en vrac (tels que des réservoirs ou des sacs) qui sont reliés entre eux par des tuyaux ou des tubes en tant que système et, lorsqu'ils sont utilisés pour des médicaments stériles, l'ensemble du système est stérilisé après avoir effectué les raccordements. Il peut s'agir par exemple de systèmes réutilisables à grande échelle, comme ceux utilisés dans la fabrication de substances actives, ou de systèmes de sacs et de collecteurs jetables, comme ceux utilisés dans la fabrication de produits biologiques.

Les systèmes fermés ne sont ouverts qu'à la fin d'une opération.

L'utilisation du terme « systèmes fermés » dans la présente annexe ne fait pas référence à des systèmes tels que les SBAR ou les isolateurs.

Système/port de transfert rapide (PTR):

Système utilisé pour transférer des articles dans les SBAR ou les isolateurs qui permet de réduire le risque pour la zone critique au minimum. Un exemple serait un contenant de transfert rapide avec un port alpha/bêta.

Systèmes à usage unique (SUU):

Systèmes dans lesquels les composants en contact avec le produit ne sont utilisés qu'une seule fois pour remplacer des équipements réutilisables, tels que des lignes de transfert en acier inoxydable ou des contenants en vrac. Les SUU couverts par le présent document sont ceux qui sont utilisés dans les procédés de fabrication de produits stériles. Ils sont généralement constitués de composants jetables tels que des sacs, des filtres, des tuyaux, des connecteurs, des flacons d'entreposage et des capteurs.

Systèmes de distribution d'eau:

Système de production, de stockage et de distribution de l'eau, généralement conforme à un grade Pharmacopeia spécifique (par exemple, eau purifiée et eau pour injection, ou EI)

Temps d'équilibrage:

Période s'écoulant entre le moment où la température de stérilisation est atteinte au point de mesure de référence et le moment où la température de stérilisation est atteinte en tous points de la charge du stérilisateur.

Test d'intégrité du filtre:

Essai visant à confirmer qu'un filtre (produit, gaz ou filtre CVCA) conserve ses propriétés de rétention et n'a pas été endommagé pendant la manutention, l'installation ou le traitement.

Test de rétention bactérienne:

Ce test est effectué pour valider la capacité d'un filtre à éliminer les bactéries d'un gaz ou d'un liquide. Le test est généralement réalisé à l'aide d'un organisme standard, tel que *Brevundimonas diminuta*, à une concentration minimale de 10^7 unités formant colonie/cm².

Tête d'échantillonnage isocinétique:

Tête de prélèvement conçue pour perturber l'air le moins possible, de sorte que les particules qui pénètrent dans la buse sont les mêmes que celles qui auraient traversé la zone si la buse n'avait pas été présente. Par exemple, la condition d'échantillonnage dans laquelle la vitesse moyenne de l'air entrant dans l'entrée de la sonde d'échantillonnage est presque la même ($\pm 20\%$) que la vitesse moyenne de l'air à cet endroit.

Traitement aseptique manuel:

Procédé aseptique dans le cadre duquel l'opérateur prépare un médicament stérile, remplit, place et/ou scelle manuellement un contenant ouvert avec le médicament stérile.

Traitement thermique terminal après aseptie:

Procédé par la chaleur humide en phase terminale, utilisé après un traitement aseptique dont il a été démontré qu'il fournit un niveau d'assurance de stérilité $\leq 10^{-6}$, mais où les exigences de la stérilisation à la vapeur (par exemple, $F_0 \geq 8$ min) ne sont pas remplies. Cette méthode peut également s'avérer utile pour détruire les virus qui n'ont pas été éliminés par filtration.

Trappe de passage:

Synonyme de « sas », mais généralement plus petit. Voir la définition de « sas ».

Unité de circulation d'air unidirectionnelle (UDAF):

Console alimentée par un flux d'air unidirectionnel filtré (auparavant appelé unité de flux d'air laminaire, ou FAL).

Unité formant colonie (UFC):

Terme microbiologique pour décrire une colonie unique détectable provenant d'un ou de plusieurs microorganismes. Les unités formant colonie sont généralement exprimées comme suit :

- UFC par mL pour les échantillons liquides
- UFC par m³ pour les échantillons d'air
- UFC par échantillon pour les échantillons prélevés sur un milieu solide
- comme les plaques de sédimentation ou de contact

Valeur D:

Valeur d'un paramètre de stérilisation (durée ou dose absorbée) nécessaire pour réduire le nombre d'organismes viables à 10 % du nombre initial.

Valeur Z:

Différence de température qui entraîne un changement de 10 fois la valeur D des indicateurs biologiques.

Zone critique:

Emplacement dans la zone de traitement aseptique où le produit et les surfaces critiques sont exposés à l'environnement

Références

- [Loi sur les aliments et drogues](#)
- [Règlement sur les aliments et drogues](#)
- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques \(GUI-0006\)](#)
- [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)
- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)
- [Guide sur la validation – Médicaments et activités de soutien \(GUI-0029\)](#)
- [Annexe 17, Libération en fonction de paramètres \(PIC/S\) - Annexes au guide des Bonnes pratiques de fabrication sur les produits pharmaceutiques](#)
- [Validation de procédés : Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques \(GUI-0007\)](#)
- [Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques \(GUI-0009\)](#)
- [Validation de procédés : Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques \(GUI-0010\)](#)
- [Normes ISO](#)
 - ISO 14644-1 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air par concentration de particules
 - ISO 14644-2 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 2 : Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulière de l'air
 - ISO14644-3 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 3 : Méthodes d'essai
 - ISO 14644-4 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 4 : Conception, construction et démarrage
 - ISO 14644-5 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 5 : Opérations

[PIC/S Annex 12 - Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products \(en anglais\)](#)

- [PIC/S Annex 15 – Qualification and validation \(en anglais\)](#)
- [PIC/S GMP guide annexes \(en anglais\)](#)

Remarque: Les normes ISO auxquelles mentionnées dans ce document étaient en vigueur au moment de sa rédaction. Les prochaines révisions de ces normes ne s'appliqueront pas automatiquement à ce document. Les mises à jour pertinentes apparaîtront dans une version ultérieure.

Questions et réponses

Le surveillant d'une entreprise de fabrication de produits stériles devrait-il être titulaire d'un diplôme en microbiologie?

L'article C.02.029(b) « Produits stériles » du [Règlement sur les aliments et drogues](#) stipule qu'« une drogue devant être stérile [...] devrait être manufacturée [...] sous la surveillance d'une personne ayant reçu une formation en microbiologie ». L'expression « formation en microbiologie » ne signifie pas que cette personne devrait être titulaire d'un diplôme universitaire en microbiologie, mais qu'elle devrait avoir suivi des cours de niveau universitaire en microbiologie.

Quelles mesures faut-il prendre si l'on se rend compte que de l'eau déjà utilisée dans la fabrication contient des endotoxines?

On peut utiliser de l'eau dans la production avant d'obtenir les résultats des tests microbiologiques, mais il faut avoir obtenu les résultats de ces tests avant la libération finale du produit. Les Bonnes pratiques de fabrication n'autorisent la libération que lorsque les résultats des analyses des matières premières et du produit fini sont connus et qu'ils sont conformes aux spécifications du produit.

Parmi les mesures appropriées, mentionnons une enquête sur:

- les sources potentielles d'endotoxines
- l'hygiène et l'entretien du réseau d'alimentation en eau

Les produits stériles conditionnés en ampoules en plastique ou en verre ambré sont-ils exemptés de l'inspection visuelle à 100 %?

Non. Vous devez procéder à une inspection visuelle de chaque contenant de produit injectable. Le test de l'inspection visuelle à 100 % ne se limite pas aux particules. Il comprend aussi les défauts du système de fermeture, la carbonisation, les défauts dans le verre, le volume de remplissage, la qualité de l'étiquetage, etc. Veuillez consulter l'interprétation de la section Finition des médicaments stériles. En ce qui concerne le conditionnement, les produits à usage parentéral font l'objet d'exigences supplémentaires (par exemple, le contenant immédiat devrait être fait d'un tel matériau et de telle façon qu'il permette l'inspection visuelle ou électronique de la drogue). Voir l'article [C.01.069](#) « Limites de variabilité » du *Règlement sur les aliments et drogues*

Quelles sont les exigences relatives à la classification de salles destinées à la préparation des contenants et autres matériaux d'emballage utilisés dans la fabrication de produits stériles?

Normalement, on prépare (nettoyage, lavage, etc.) les contenants et les matériaux d'emballage dans une salle « propre » (classes C ou D). Ensuite, pour les produits pharmaceutiques stérilisés par filtration (et non soumis à une stérilisation terminale ultérieure dans leur contenant final), il faut dépyrogéner et stériliser (au moyen de stérilisateur à double porte ou de toute autre méthode validée) les contenants et les matériaux utilisés avant de les introduire dans des salles aseptiques. L'étape de

la dépyrogénisation peut être réalisée avec de l'eau pour injection (EPI) apyrogène pour le rinçage final avant la stérilisation ou en effectuant la dépyrogénisation et la stérilisation en une seule étape au moyen d'un four à chaleur sèche. Le remplissage de ces produits se fait normalement dans une aire de classe A avec un environnement immédiat de classe B.

Pour les produits stérilisés en phase terminale, il n'est pas obligatoire d'utiliser des contenants et des matériaux stériles, mais ceux qui sont en contact direct avec le produit devraient être apyrogènes, ce qu'on obtient normalement en utilisant de l'EPI apyrogène pour le rinçage final, à moins que la dépyrogénisation soit faite ultérieurement par une autre méthode (par exemple, au moyen d'un four à chaleur sèche).

De plus, la charge microbienne initiale de ces matériaux devrait respecter des limites préétablies reposant sur des principes scientifiques solides. Les risques de contamination durant leur introduction dans les aires de remplissage devraient être réduits au minimum.

Pour ce qui est de la validation des cycles de stérilisation à la chaleur humide, est-ce que les nouvelles normes prévoient l'utilisation de prions comme organisme privilégié (au lieu de *Bacillus stearothermophilus*)?

À l'heure actuelle, la communauté scientifique et pharmaceutique considère les spores de *Bacillus stearothermophilus* comme étant les organismes privilégiés pour la validation des procédés de stérilisation par la chaleur humide. L'utilisation de prions (protéines infectieuses) pourrait se révéler inadéquate en raison des difficultés que présentent leur détection et leur quantification, qui reposent sur des modèles animaux. Ces protéines sont, en outre, très difficiles à détruire et elles pourraient représenter un danger en cas de propagation accidentelle dans une usine.

Selon la monographie sur les préparations parentérales (0520) de la 10^e édition de la *Pharmacopée européenne* (Ph. Eur.), les produits injectables à usage vétérinaire en doses inférieures à 15 mL sont exemptés d'essai des endotoxines ou de test des pyrogènes par l'Union européenne (UE). Cette interprétation est-elle correcte? Dans l'affirmative, est-ce que cette exemption de l'UE s'applique au Canada?

Oui, cette interprétation est correcte, mais cette exemption n'est pas valable au Canada.

Aux termes du paragraphe [C.01.067](#) (1) « Limites de variabilité » du Règlement, chaque lot d'une drogue préparée pour usage parentéral devrait être analysé au moyen d'une méthode acceptable pour déterminer la présence de pyrogènes et il devrait être conclu qu'il est non pyrogénique. L'essai des endotoxines bactériennes et le test des pyrogènes décrits dans le United States Pharmacopoeia (USP) et dans la Pharmacopée européenne sont acceptables à ces fins.

Pour tous les médicaments à usage parentéral, l'essai des endotoxines bactériennes est préférable au test des pyrogènes, à moins que ce dernier soit justifié (ou plus

approprié) ou qu'il ait été approuvé par une direction chargée des examens. Donc, les spécifications de tout produit à usage parentéral vendu au Canada devraient inclure un essai des endotoxines bactériennes ou un test des pyrogènes. L'« exemption de 15 mL » en vigueur dans l'UE ne s'applique pas au Canada.

Les seules exemptions acceptables sont celles prévues au paragraphe [C.01.067](#) (2) « Limites de variabilité ». Autrement dit, l'absence d'analyse d'un produit à usage parentéral pour détecter la présence de pyrogènes ne serait jugée acceptable que si des données montrent que le médicament à usage parentéral est pyrogénique par nature ou qu'il ne peut être analysé par une des deux méthodes.

Quelle est la position de Santé Canada sur le regroupement d'échantillons provenant d'un même lot (par exemple, 7 échantillons regroupés) pour les tests de stérilité? La Pharmacopée européenne ne mentionne pas explicitement de regroupement d'échantillons à cette fin.

Il est acceptable de regrouper des échantillons pour les tests de stérilité lorsque la méthode de la filtration sur membrane est utilisée. En revanche, il n'est pas acceptable de regrouper des échantillons si l'on utilise la méthode par inoculation directe. Des exceptions peuvent être tolérées lorsque le volume des échantillons regroupés n'excède pas 10 % du volume du milieu de culture.