



Health
Canada Santé
Canada

*Your health and
safety... our priority.*

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles



GUI-0119

Le 28 février 2018

Canada 

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

Auteur : Santé Canada

Date d'émission : Le 28 février 2018

Date d'entrée en
vigueur : Le 1^{er} octobre 2018

Remplace : Section « Produits stériles », *Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication*, Édition 2009, version 2, 4 mars 2011

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues (Loi)* ou de son *Règlement*. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la *Loi* ou le *Règlement* et le présent document, la *Loi* ou le *Règlement* auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la *Loi*, au *Règlement* et aux politiques administratives applicables.

This document is also available in English.

Table des matières

À propos du présent document.....	5
1. Objet.....	5
2. Portée.....	5
3. Introduction.....	6
Directives.....	7
4. Fabrication de médicaments stériles.....	7
Produits stériles.....	7
Généralités.....	8
Classification des salles propres et des dispositifs à air propre.....	9
Surveillance des salles propres et des dispositifs à air propre.....	11
Technologie des isolateurs.....	14
Technologie de formage-remplissage-scellage.....	15
Produits stérilisés en phase terminale.....	16
Préparation aseptique.....	16
Personnel.....	17
Locaux.....	19
Équipement.....	20
Hygiène.....	21
Traitement.....	21
Stérilisation.....	24
Stérilisation par la chaleur.....	25
Stérilisation par la chaleur humide.....	26
Stérilisation par la chaleur sèche.....	26
Stérilisation par irradiation.....	26
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène.....	27
Filtration de médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final.....	28
Finition des produits stériles.....	29
Contrôle de la qualité.....	30
5. Annexe 1 des BPF, révision de 2008.....	31
Classification des salles propres et des dispositifs à air propre.....	31
Surveillance des salles propres et des dispositifs à air propre.....	34

Surveillance microbiologique	37
Simulations de milieu	37
Surveillance de la charge microbienne	38
Dispositions relatives aux conditions environnementales de la manipulation de flacons remplis de façon aseptique après avoir quitté la zone de traitement aseptique jusqu'à la fermeture finale.....	39
Annexes.....	44
Annexe A – Glossaire	44
Acronymes.....	44
Termes.....	44
Annexe B – Références.....	46
Annexe C – Questions et réponses	47

À propos du présent document

1. Objet

Le présent document fournit des directives sur la fabrication et l’emballage/étiquetage de produits pharmaceutiques stériles.

Il s’agit d’une annexe à l’édition actuelle des *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF) (GUI-0001)*. Il vous aidera à comprendre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits stériles et à vous y conformer. Vous trouverez la définition des termes utilisés dans le présent document à l’annexe A.



Les interprétations dans ce document ont été adoptées à partir de celles publiées par le Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) dans le *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes*.

Les normes internationales auxquelles on fait référence dans ce document (p.ex. normes ISO) 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 la version ultérieure de ce document.

2. Portée

Ces lignes directrices s’appliquent aux types de médicaments stériles suivants :

- produits pharmaceutiques
- produits radiopharmaceutiques
- produits biologiques
- produits vétérinaires



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, voir le [Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement \(GUI-0002\)](#).

Les lignes directrices relatives aux ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) sont décrites dans les [Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#) de Santé Canada.

3. Introduction

Ces lignes directrices interprètent les exigences relatives à la fabrication de produits stériles énoncées à la Partie C, Division 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). Santé Canada a adopté l'annexe 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) du guide du PIC/S, qui décrit comment fabriquer des médicaments stériles, conformément à l'article C.02.029 du *Règlement*.

Les documents d'orientation comme celui-ci ont pour but d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à comprendre les mesures à prendre pour se conformer à la réglementation. Ils guident également le personnel de Santé Canada, afin que les règlements soient appliqués de manière efficace, équitable et uniforme 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 la réglementation connexe. Lorsque nous procéderons à une inspection, nous nous appuyerons sur le présent document pour évaluer votre conformité aux exigences des BPF en ce qui concerne les produits stériles.

Les présentes lignes directrices ne devraient pas être considérées comme la seule interprétation de la réglementation des BPF, et elles ne couvrent pas tous les cas possibles. D'autres moyens utilisés afin de se conformer à la réglementation des BPF seront aussi pris en considération avec les justifications scientifiques appropriées. De plus, l'adoption d'approches différentes pourrait être nécessaire avec l'apparition de nouvelles technologies.

Les documents d'orientation sont administratifs et n'ont pas force de loi, ce qui confère une certaine latitude. Utilisez donc ce guide pour définir des approches spécifiques qui répondent à vos besoins particuliers.

Le tableau qui suit montre les deux types d'icônes que l'on retrouve dans le présent document et leur signification.



Important : mises en garde ou renseignements importants à savoir.



Information : renseignements supplémentaires tels que des citations ou des références juridiques.

Directives

4. Fabrication de médicaments stériles

Produits stériles

C.02.029



Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être manufacturée et emballée-étiquetée :

- a) dans des locaux distincts et clos;
- b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie; et
- c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

Justification

La fabrication de produits stériles est assujettie à des exigences particulières afin de réduire au minimum les risques de contamination microbiologique, particulaire ou pyrogénique.

La réussite dépend des compétences, de la formation et de l'attitude du personnel concerné. L'assurance de la qualité est particulièrement importante. Ce type de fabrication doit suivre à la lettre des méthodes de préparation et une procédure soigneusement établies et validées. Vous ne devez pas vous en remettre uniquement à un procédé en phase terminale, au test de stérilité du produit fini ou à d'autres aspects concernant la qualité.



Les directives qui suivent ont été adoptées à partir de Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products tiré du document Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) dans le [*Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes \(PIC/S\)*](#).

Interprétation

Généralités

1. Les produits stériles devraient être fabriqués dans des aires propres auxquelles le personnel accède par des sas, ce qui vaut aussi pour l'équipement et les matières. Une norme de propreté appropriée devrait être maintenue dans les aires propres, qui devraient aussi être alimentées avec de l'air filtré avec des filtres suffisamment efficaces.
2. Les différentes opérations de la préparation des composants, de la préparation des produits et du remplissage devraient se dérouler dans des zones séparées au sein de l'aire propre. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories; premièrement, celles où le produit est stérilisé en phase terminale, et deuxièmement, celles qui sont menées en asepsie à certaines étapes ou à toutes.
3. Les aires propres où sont fabriqués des produits stériles sont classées en fonction des caractéristiques environnementales requises. Chaque opération de fabrication nécessite un degré de propreté ambiante approprié en mode opérationnel afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne ou particulaire du produit ou des matières manipulés.

Pour satisfaire aux conditions « opérationnelles », ces aires devraient être désignées de sorte à atteindre des degrés de pureté de l'air spécifié en mode d'occupation dit « non

opérationnel ». Le mode « non opérationnel » est celui où l'installation est installée et opérationnelle, dotée de l'équipement de production, mais sans personnel d'exploitation présent. Le mode « opérationnel » est celui où l'installation fonctionne selon le mode opérationnel défini avec le nombre spécifié d'employés présents.

Les modes « opérationnel » et « non opérationnel » devraient être définis pour chaque salle propre ou ensemble de salles propres.

Pour la fabrication de médicaments stériles, quatre classes peuvent être distinguées :

- **Classe A** : Zone locale où sont exécutées les opérations à haut risque (p. ex. remplissage, bouchons, ampoules et flacons ouverts, raccords aseptiques). Normalement, de telles conditions sont fournies par un poste de travail à flux d'air laminaire. Les systèmes à flux d'air unidirectionnel devraient fournir un débit d'air uniforme allant de 0,36 à 0,54 m/s (valeur recommandée) au poste de travail dans les applications réalisées en salle propre ouverte. Le maintien du flux unidirectionnel devrait être prouvé et validé. Il est possible d'adopter un flux d'air unidirectionnel et une vitesse plus lente dans les isolateurs fermés ou les boîtes à gants.
- **Classe B** : Environnement général de zone A dans lequel sont exécutées les opérations de préparation et de remplissage aseptiques.
- **Classes C et D** : Aires propres où sont exécutées des étapes moins critiques de fabrication de produits stériles.

Classification des salles propres et des dispositifs à air propre

4. Les salles propres et les dispositifs à air propre devraient être classés conformément à la norme EN ISO 14644-1. La classification devrait être clairement différenciée de la surveillance environnementale des processus opérationnels. Le tableau suivant précise la concentration maximale autorisée de particules en suspension pour chaque classe.

Tableau 1.0 : Concentration maximale autorisée de particules en suspension (par classe)

Classe	Nombre maximal autorisé de particules/m ³ de taille supérieure ou égale à celle mentionnée au tableau			
	Zone non opérationnelle		Zone opérationnelle	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	non défini	non défini

5. Aux fins de classification dans les zones de classe A, un échantillon d'un volume minimal de 1 m³ devrait être prélevé par point de prélèvement d'échantillons. Pour la classe A, la classification des particules en suspension est celle de la norme ISO 4.8 dictée par la limite de particules supérieures ou égales à 5,0 µm. Pour la classe B (mode non opérationnel), la classification des particules en suspension est celle de la norme ISO 5 pour les deux tailles de particules envisagées. Pour la classe C (modes non opérationnel et opérationnel), la classification des particules en suspension est celle des normes ISO 7 et ISO 8, respectivement. Pour la classe D (mode non opérationnel), la classification des particules en suspension est celle de la norme ISO 8. Aux fins de la classification, la méthodologie de la norme EN ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points de prélèvement d'échantillons et la taille des échantillons en fonction de la limite catégorielle de la plus grande taille de particule considérée et de la méthode d'évaluation des données recueillies.
6. Des compteurs de particules portables munis de tubes d'échantillonnage courts devraient être utilisés aux fins de classification en raison du taux relativement plus élevé de précipitation de particules supérieures ou égales à 5,0 µm dans les systèmes de

prélèvement à distance munis de tubes d'échantillonnage longs. Des sondes d'échantillonnage isocinétiques devraient être utilisées dans les systèmes à flux d'air unidirectionnel.

7. La classification en mode opérationnel peut être démontrée pendant les activités normales, les activités simulées ou les répartitions de milieu, la simulation du pire scénario étant en l'occurrence exigée. La norme EN ISO 14644-2 fournit des renseignements sur les essais visant à démontrer la conformité continue avec les classifications de propreté attribuées.

Surveillance des salles propres et des dispositifs à air propre

8. Les salles propres et les dispositifs à air propre devraient être systématiquement surveillés en mode opérationnel et les points de surveillance devraient être choisis en fonction d'une étude formelle d'analyse des risques et des résultats obtenus durant la classification des salles et/ou des dispositifs à air propre.
9. Pour les zones de classe A, la surveillance des particules devrait couvrir toute la durée des procédés critiques, y compris l'assemblage de l'équipement, sauf en présence de contaminants qui endommageraient le compteur de particules ou présenteraient un danger, p. ex. des organismes vivants et des risques radiologiques. Dans de tels cas, la surveillance pendant les opérations courantes d'installation d'équipement devrait se faire avant une exposition au risque. Une surveillance devrait également s'exercer pendant les activités simulées. La zone de classe A devrait être surveillée en prélevant des échantillons de taille appropriée à une fréquence faisant en sorte que toutes les interventions, les événements transitoires et toute détérioration de système sont relevés et que des alarmes se déclenchent si les limites d'alerte sont dépassées. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer de faibles niveaux de particules supérieures ou égales à 5,0 µm au point de remplissage quand celui-ci est en cours, en raison de la production de particules ou de gouttelettes du produit même.
10. Il est recommandé d'utiliser un système similaire pour les zones de classe B, mais la fréquence d'échantillonnage peut être moindre. L'importance du système de surveillance des particules devrait être déterminée par l'efficacité de la ségrégation entre les zones de classe A et B adjacentes. La zone de classe B devrait être surveillée à une fréquence et en utilisant une taille d'échantillon appropriée de sorte que les changements dans les niveaux de contamination et toute détérioration de système soient relevés et que des alarmes se déclenchent si les limites d'alerte sont dépassées.
11. Les systèmes de surveillance des particules en suspension peuvent s'appuyer sur des compteurs de particules indépendants, sur un réseau de points de prélèvement à accès

séquentiel connectés par un collecteur à un seul compteur de particules ou sur une combinaison des deux. Le système choisi doit convenir à la taille de particule considérée. Quand on utilise des systèmes de prélèvement à distance, la longueur des tubes d'échantillonnage et le rayon de tout coude dans ces tubes doivent être pris en considération en cas de perte de particules dans les tubes. Le choix du système de surveillance devrait tenir compte de tout risque présenté par les matières utilisées dans l'activité de fabrication, par exemple, celles comprenant des organismes vivants ou des éléments radiopharmaceutiques.

12. La taille des échantillons prélevés aux fins de surveillance au moyen de systèmes automatisés sera généralement fonction du taux d'échantillonnage du système employé. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification formelle des salles propres et des dispositifs à air propre.
13. Dans les zones de classes A et B, la surveillance des taux de concentration de particules supérieures ou égales à 5,0 µm revêt une signification particulière, car il s'agit d'un outil de diagnostic important pour la détection précoce de pannes. L'indication occasionnelle de numération de particules supérieures ou égales à 5,0 µm peut être une fausse numération due à un bruit électronique, à une lumière parasite, à une coïncidence, etc. Cependant, des numérations consécutives ou régulières de faibles niveaux sont révélatrices d'une contamination possible et devraient être examinées de plus près. Ces événements peuvent indiquer une défaillance précoce du système CVCA ou une panne de l'équipement de remplissage, et ils peuvent aussi révéler de mauvaises pratiques pendant l'installation des machines et dans les activités courantes.
14. Les limites de particules mentionnées dans le tableau pour le mode opérationnel devraient être atteintes après une courte période de « nettoyage » de 15 à 20 minutes (valeur recommandée) après la fin des opérations sans intervention de personnel.
15. La surveillance des aires de classes C et D en mode opérationnel devrait se faire conformément aux principes de la gestion des risques de qualité. Les exigences et les limites d'alerte et d'intervention dépendront de la nature des activités menées, mais la « période de nettoyage » recommandée devrait être respectée.
16. D'autres caractéristiques telles que la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations exécutées. Ces paramètres ne devraient pas nuire à la norme de propreté définie.
17. Des exemples d'opérations à exécuter dans les différentes classes sont donnés dans les tableaux ci-dessous (voir également les paragraphes 28 à 35) :

Tableau 2.1 : Exemples d'opérations concernant les produits stérilisés en phase terminale

Classe	Exemples d'opérations concernant les produits stérilisés en phase terminale (voir les paragraphes 28 à 30)
A	Remplissage de produits, lorsque le risque est inhabituel
C	Préparation de solutions, lorsque le risque est inhabituel. Remplissage de produits
D	Préparation de solutions et de composants pour un remplissage ultérieur

Tableau 2.2 : Exemples d'opérations concernant les préparations aseptiques

Classe	Exemples d'opérations concernant les préparations aseptiques (voir les paragraphes 31 à 35)
A	Préparation et remplissage aseptiques
C	Préparation de solutions à filtrer
D	Manipulation de composants après lavage

18. Dans l'exécution d'opérations aseptiques, la surveillance devrait être fréquente et s'appuyer sur des méthodes telles que les plaques de sédimentation, l'échantillonnage d'air volumétrique et les prélèvements de surface (p. ex. écouvillons et plaques de contact). Les méthodes d'échantillonnage employées durant la phase opérationnelle ne devraient pas nuire à la protection de la zone. Les résultats de la surveillance devraient être pris en considération dans l'examen de la documentation du lot pour la libération du produit fini. Les surfaces et le personnel devraient être surveillés après les activités

critiques. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des activités de production, p. ex. après la validation de systèmes, le nettoyage et l'assainissement.

19. Limites recommandées pour la surveillance microbiologique des aires propres en phase opérationnelle :

Tableau 3.0 : Limites de contamination microbienne recommandées ^(a)

Grade	Échantillon d'air ufc/m ³	Plaques de sédimentation (diamètre 90 mm), ufc/4 heures ^(b)	Plaques de contact (diamètre 55 mm), ufc/plaque	Empreinte de gant 5 doigts ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

^(a) Il s'agit de valeurs moyennes. ^(b) Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

20. Des limites d'alerte et d'intervention appropriées devraient être fixées pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. Si ces limites sont dépassées, les procédures opérationnelles devraient prescrire des mesures correctrices.

Technologie des isolateurs

21. L'utilisation de la technologie des isolateurs pour réduire au minimum les interventions humaines dans les aires de fabrication peut faire baisser considérablement le risque environnemental de contamination microbiologique de produits fabriqués de façon aseptique. Il existe de nombreux concepts possibles d'isolateurs et de dispositifs de transfert. L'isolateur et son environnement devraient être conçus de manière à obtenir la qualité de l'air requise dans les zones respectives. Les isolateurs sont construits avec différents matériaux plus ou moins susceptibles d'être perforés ou sujets à des fuites. Les dispositifs de transfert peuvent aller de modèles à une porte ou à double porte à des systèmes entièrement étanches dotés de mécanismes de stérilisation.

22. Le transfert de matières dans l'unité et depuis l'unité est une des principales sources potentielles de contamination. En général, l'aire située à l'intérieur de l'isolateur est la zone locale des manipulations à haut risque, mais il est reconnu qu'il n'existe pas de flux d'air laminaire dans la zone de travail de tous les dispositifs de ce type.
23. La classification de l'air nécessaire pour l'environnement général dépend de la conception de l'isolateur et de son application. Il devrait être contrôlé et, pour les procédés aseptiques, il devrait être au moins de classe D.
24. Les isolateurs ne devraient être mis en place qu'après la validation appropriée. Celle-ci devrait tenir compte de tous les facteurs critiques de la technologie des isolateurs, par exemple la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (environnement) de l'isolateur, l'assainissement de l'isolateur, le processus de transfert et l'intégrité de l'isolateur.
25. La surveillance devrait être systématique et elle devrait comprendre des contrôles fréquents de l'étanchéité de l'isolateur et du système de gant ou de manchon.

Technologie de formage-remplissage-scellage

26. Les unités de formage-remplissage-scellage sont des appareils spécialement conçus qui, en une seule opération continue, forment des contenants à partir de granulés thermoplastiques, puis les remplissent et les scellent, le tout étant exécuté par une seule machine automatique. L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé pour la production aseptique et muni d'une douche à air de classe A efficace peut être installé dans un environnement de classe C, à condition qu'on respecte les normes de la classe A/B en ce qui concerne la tenue vestimentaire. L'environnement doit respecter les limites fixées pour les particules viables et non viables en mode non opérationnel, et les limites pour les particules viables seulement en mode opérationnel. Lorsque l'équipement de formage-remplissage-scellage sert à fabriquer des produits stérilisés en phase terminale, il doit être installé dans un environnement au moins de classe D.
27. À cause de cette technologie spéciale, une attention particulière devrait être accordée au moins aux éléments suivants :
 - a. conception et qualification de l'équipement
 - b. validation et reproductibilité du nettoyage sur place et de la stérilisation sur place
 - c. environnement général de la salle propre où se trouve l'équipement
 - d. formation et tenue des opérateurs
 - e. interventions dans la zone critique de l'équipement, y compris tout assemblage aseptique avant le commencement du remplissage

Produits stérilisés en phase terminale

28. La préparation des composants et de la plupart des produits devrait se faire au moins dans un environnement de classe D afin de conférer un faible risque de contamination particulaire et microbienne, c'est-à-dire un milieu convenable pour la filtration et la stérilisation. En cas de risque élevé ou inhabituel de contamination microbienne du produit (p. ex. parce que le produit stimule la croissance microbienne, qu'il doit être conservé longtemps avant la stérilisation ou que, par nécessité, il n'est pas traité principalement dans des récipients hermétiques), la préparation devrait se faire dans un environnement de classe C.
29. Le remplissage des produits pour une stérilisation en phase terminale devrait avoir lieu dans un environnement au moins de classe C.
30. En cas de risque inhabituel de contamination du produit dans l'environnement, par exemple parce que 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 avec un environnement général au moins de classe C. La préparation et le remplissage des onguents, crèmes, suspensions et émulsions devraient généralement se dérouler dans un environnement de classe C avant la phase de stérilisation terminale.

Préparation aseptique

31. Les composants après lavage devraient être manipulés dans un environnement au moins de classe D. Sauf s'ils sont soumis à une stérilisation ou à une filtration par un filtre retenant les micro-organismes plus tard dans le procédé, la manipulation des matières premières et des composants stériles devrait avoir lieu dans un environnement de classe A situé dans un environnement général de classe B.
32. La préparation de solutions qui doivent subir une filtration stérilisante au cours du procédé devrait avoir lieu dans un environnement de classe C; si elles ne doivent pas être filtrées, la préparation des matières et des produits devrait se faire dans un environnement de classe A situé dans un environnement général de classe B.
33. La manipulation et le remplissage de produits préparés de façon aseptique devraient avoir lieu dans un environnement de classe A situé dans un environnement général de classe B.
34. Avant la fin du bouchage, le transfert de contenants partiellement fermés, comme dans la lyophilisation, devrait avoir lieu dans un environnement de classe A situé dans un

environnement général de classe B ou dans des chariots de transfert scellés dans un environnement de classe B.

35. La préparation et le remplissage des onguents, crèmes, suspensions et émulsions stériles devraient se dérouler dans un environnement de classe A situé dans un environnement général de classe B, lorsque le produit est exposé et n'est pas filtré par la suite.

Personnel

36. Seul le nombre minimum d'employés nécessaires devraient être présents dans les aires propres; cela est particulièrement important pendant le traitement aseptique. Les inspections et les contrôles devraient avoir lieu, autant que possible, en dehors des aires propres.
37. Tout le personnel (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employé dans ces aires devrait recevoir régulièrement une formation dans les disciplines relatives à la bonne fabrication des produits stériles. Cette formation devrait comprendre des références à l'hygiène et aux rudiments de la microbiologie. Lorsqu'on doit faire entrer dans les locaux du personnel extérieur qui n'a pas suivi une telle formation (p. ex. des entrepreneurs en construction ou en entretien), il faudrait porter un soin particulier à sa formation et à sa supervision.
38. Le personnel qui participe au traitement de matériaux obtenus à partir d'un tissu animal ou à celui de cultures de micro-organismes autres que celles utilisées dans le procédé de fabrication courant ne devrait pas entrer dans les aires réservées aux produits stériles, sauf si des procédures d'entrée rigoureuses et clairement définies sont suivies.
39. Des normes de propreté et d'hygiène personnelle élevées sont essentielles. Le personnel qui participe à la fabrication de préparations stériles devrait avoir pour instruction de signaler toute affection qui pourrait entraîner une excrétion de contaminants anormale en type et en nombre; des visites médicales régulières sont souhaitables pour détecter ce type d'affection. Les mesures à prendre à l'encontre des employés qui pourraient introduire un risque microbiologique excessif devraient être décidées par une personne compétente désignée.
40. On ne devrait pas porter de montre-bracelet, de maquillage et de bijoux dans les aires propres.
41. Le personnel devrait changer de tenue et se laver en suivant une procédure écrite visant à réduire au minimum le risque de contamination des vêtements portés dans les aires propres ou de transport de contaminants dans ces aires.

42. Les vêtements et leur qualité sont adaptés au traitement et à l'espace de travail concernés, et portés par le personnel de façon à protéger le produit de toute contamination.
43. Voici, ci-dessous, la description des tenues adaptées à chaque classe d'environnement :
- **Classe D** : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur général et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables devraient être portés. Les mesures voulues devraient être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de l'aire propre.
 - **Classe C** : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache devraient être couverts. Une veste et un pantalon ou une combinaison, serrée aux poignets et munie d'un col montant, ainsi que des chaussures ou des couvre-chaussures convenables devraient être portés. Le tissu ne devrait pratiquement pas perdre de fibres ou de particules.
 - **Classes A et B** : Une coiffe devrait totalement recouvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, et cette coiffe devrait être prise dans le col de la veste ou de la combinaison; un masque devrait couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique appropriés, stérilisés et non poudrés, ainsi que des chaussures stérilisées ou désinfectées devraient être portés. Le bas du pantalon devrait être rentré dans les chaussures, et les poignets de manche dans les gants. Cette tenue protectrice ne devrait pratiquement pas libérer de fibres ni de particules et retenir les particules excrétées par l'organisme.
44. Les vêtements portés à l'extérieur ne devraient pas être apportés dans les vestiaires qui conduisent aux salles de classe B et C. Des vêtements protecteurs propres et stériles (stérilisés ou adéquatement assainis) devraient être fournis à chaque employé travaillant dans une aire de classes A et B à chaque séance de travail. Les gants devraient être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les masques et les gants devraient être changés au moins à chaque séance de travail.
45. Les vêtements portés dans les aires propres devraient être lavés ou manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants supplémentaires qu'ils pourraient excréter ultérieurement. Ces opérations devraient suivre des procédures écrites. Une buanderie séparée est souhaitable pour ces vêtements. Un traitement inapproprié des vêtements endommagera les fibres, ce qui risque d'accroître le risque d'excrétion de particules.

Locaux

46. Dans les aires propres, toutes les surfaces exposées devraient être lisses, imperméables et ininterrompues afin de réduire au minimum la perte ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'application répétée d'agents de nettoyage et de désinfectants, lorsqu'on en utilise.
47. Afin de réduire l'accumulation de poussière pour faciliter le nettoyage, il ne devrait pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer, et les saillies, les tablettes, les placards et l'équipement devraient être minimaux. Les portes devraient être conçues de manière à éviter ces recoins difficiles à nettoyer; des portes coulissantes peuvent être souhaitables pour cette raison.
48. Les faux plafonds devraient être scellés pour éviter toute contamination provenant de l'espace situé au-dessus.
49. Les tuyaux et conduits et les autres équipements devraient être installés de manière à ne pas créer de recoins, d'ouvertures non scellées et de surfaces difficiles à nettoyer.
50. Les éviers et les tuyaux d'évacuation devraient être interdits dans les aires de classes A et B utilisées pour la fabrication aseptique. Dans d'autres aires, des coupures anti-retour devraient être installées 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.
51. Les vestiaires devraient être conçus comme des sas et fournir une séparation physique entre les différentes étapes du changement de tenue, de manière à réduire au minimum la contamination microbienne et particulaire des vêtements de protection. Ils devraient être ventilés efficacement avec de l'air filtré. La dernière étape des vestiaires devrait, en mode non opérationnel, appartenir à la même classe que l'aire à laquelle ils mènent. Il est parfois souhaitable d'utiliser des vestiaires séparés pour entrer dans les aires propres et en sortir. En général, il ne devrait y avoir d'installations pour le lavage des mains que dans la première étape des vestiaires.
52. Les deux portes des sas ne devraient pas être ouvertes simultanément. Un système de verrouillage ou un système d'avertissement visuel et/ou sonore devrait être en place pour empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.
53. Une alimentation en air filtré devrait maintenir une pression positive et un flux d'air par rapport aux aires voisines de classification inférieure dans tous les modes opérationnels et elle devrait ventiler l'aire efficacement. La différence de pression dans des salles adjacentes de classification différente devrait se situer entre 10 et 15 pascals (valeurs

recommandées). Une attention particulière devrait être portée à la protection de la zone à plus haut risque, c'est-à-dire l'environnement immédiat auquel un produit et des composants propres en contact avec le produit sont exposés. Il faudra peut-être modifier les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différentiels de pression lorsqu'il devient nécessaire de contenir certaines matières, p. ex. des matières ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs, bactériens ou à virus vivant. Il peut être nécessaire pour certaines opérations de décontaminer les installations et de traiter l'air qui quitte une aire propre.

54. Il devrait être démontré que la circulation de l'air ne représente pas de risque de contamination, p. ex. il faudrait éviter que la circulation d'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'un procédé ou d'une machine vers une zone de plus haut risque pour le produit.
55. Un système d'avertissement devrait être fourni pour signaler les défaillances dans l'alimentation en air. Des indicateurs de différences de pression devraient être installés entre les aires où ces différences sont importantes. Ces différences de pression devraient être consignées régulièrement ou documentées par ailleurs.

Équipement

56. Un tapis roulant 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 (p. ex. dans un tunnel de stérilisation).
57. Dans la mesure du possible, l'équipement, les appareils et les services sont conçus et installés de façon à ce que l'entretien et les réparations puissent être effectués à l'extérieur de l'aire propre. Si une stérilisation est nécessaire, elle devrait se faire, autant que possible, une fois le réassemblage terminé.
58. Lorsque l'entretien de l'équipement a été effectué dans l'aire propre, celle-ci devrait être nettoyée, désinfectée et/ou stérilisée, le cas échéant, avant la reprise des opérations de fabrication si les normes de propreté et/ou d'asepsie voulues n'ont pas été respectées pendant les opérations d'entretien.
59. Les stations de traitement des eaux et les circuits de distribution devraient être conçus, construits et entretenus de manière à garantir une source fiable d'eau de qualité appropriée. Ils ne devraient pas être exploités au-delà de leur capacité prévue. L'eau pour injection (EPI) devrait être produite, entreposée et distribuée de manière à éviter toute croissance microbienne, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70 °C.

60. Tout l'équipement, comme les stérilisateur, les systèmes de traitement et de filtration de l'air, les filtres des soupapes d'aération et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, d'entreposage et de distribution de l'eau, devrait faire l'objet d'une validation et d'un entretien planifié, et son utilisation devrait être de nouveau approuvée.

Hygiène

61. L'hygiène revêt une importance particulière dans les aires propres. Elles devraient être nettoyées à fond, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il faudrait en employer plus d'un type. Une surveillance devrait s'exercer régulièrement pour détecter le développement de souches résistantes.
62. Les désinfectants et les détergents devraient faire l'objet de contrôles de contamination microbienne; les dilutions devraient être conservées dans des contenants déjà nettoyés et ne devraient être entreposées que pendant des périodes déterminées, sauf si elles sont stérilisées. Les désinfectants et les détergents utilisés dans les aires de classes A et B devraient être stériles avant utilisation.
63. La fumigation des aires propres peut s'avérer utile pour réduire la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

Traitement

64. Des précautions devraient être prises pendant les étapes de traitement pour réduire au minimum la contamination, y compris aux étapes précédant la stérilisation.
65. Les préparations d'origine microbiologique ne devraient pas se faire ou être remplies dans des zones où a lieu la fabrication d'autres médicaments; cependant, les vaccins à base d'organismes non viables ou d'extraits bactériens peuvent être conditionnés, après inactivation, dans les mêmes locaux que d'autres médicaments stériles.
66. La validation des procédés de fabrication aseptique devrait comprendre un test de simulation de procédé utilisant un milieu nutritif (répartition de milieu). Le choix de ce milieu devrait se faire en fonction de la forme posologique du produit et de la sélectivité, de la clarté, de la concentration et de l'adéquation pour la stérilisation du milieu nutritif.
67. Le test de simulation de procédé devrait imiter autant que possible le procédé de fabrication aseptique courant et comprendre toutes les étapes de fabrication critiques ultérieures. Il devrait également tenir compte des différentes interventions survenant dans la production normale ainsi que des conditions les plus défavorables.

68. Des tests de simulation de procédé devraient être effectués comme validation initiale avec trois tests de simulation consécutifs satisfaisants par quart de travail et répétés à des intervalles définis et après toute modification importante du système CVCA, de l'équipement, du procédé et du nombre de quarts. Normalement, les tests de simulation de procédé devraient être répétés deux fois par an par quart et par procédé.
69. Le nombre de contenants utilisés dans les répartitions de milieu devrait être suffisant pour permettre une évaluation valide. Pour les petits lots, le nombre de contenants utilisés dans les répartitions de milieu devrait être au moins égal à la taille du lot de produits. L'objectif devrait être une croissance zéro et les critères suivants devraient s'appliquer :
- Si moins de 5 000 unités sont remplies, on ne devrait détecter aucune unité contaminée.
 - Si de 5 000 à 10 000 unités sont remplies :
 - i. la détection d'une (1) unité contaminée devrait entraîner une enquête, y compris la considération d'une nouvelle répartition de milieu;
 - ii. La détection de deux (2) unités contaminées devrait entraîner une revalidation après enquête.
 - Si plus de 10 000 unités sont remplies :
 - i. la détection d'une (1) unité contaminée devrait entraîner une enquête;
 - ii. La détection de deux (2) unités contaminées devrait entraîner une revalidation après enquête.
70. Quelle que soit la taille des lots, des incidents intermittents de contamination microbienne peuvent révéler une contamination de faible niveau qui devrait faire l'objet d'une enquête. L'examen des problèmes flagrants devrait comprendre une évaluation de l'impact potentiel sur l'assurance de la stérilité des lots fabriqués depuis la dernière répartition de milieu réussie.
71. Il faudrait veiller à ce que la validation ne compromette en aucun cas les procédés.
72. Les sources d'eau, l'équipement de traitement des eaux et l'eau traitée devraient faire l'objet de contrôles réguliers afin de détecter toute contamination chimique ou biologique et, le cas échéant, la présence d'endotoxines. Les résultats de la surveillance et de toute mesure prise devraient être consignés dans un dossier.



Pour plus de précisions sur la validation des procédés de fabrication aseptique, voir [Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques \(GUI-0006\)](#).

73. Les activités menées dans les aires propres, et en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours, devraient être limitées au minimum et les mouvements du personnel devraient être contrôlés et exécutés de façon méthodique, pour éviter la dispersion de particules et de microorganismes due à une activité trop vigoureuse. Pour le confort du personnel, la température ambiante et l'humidité ne devraient pas être trop élevées à cause de la nature des tenues portées.
74. La contamination microbiologique des matières premières devrait être minimale. Les spécifications devraient comprendre des exigences de qualité microbiologique lorsque la surveillance indique que c'est nécessaire.
75. La présence de contenants et de matières susceptibles de libérer des fibres est réduite au minimum dans les aires propres.
76. Le cas échéant, des mesures devraient être prises pour réduire au minimum la contamination particulaire du produit fini.
77. Après le nettoyage final, les composants, les contenants et l'équipement devraient être manipulés de manière à ce qu'ils ne soient pas de nouveau contaminés.
78. L'intervalle entre le lavage et le séchage et la stérilisation des composants, des contenants et de l'équipement, ainsi qu'entre leur stérilisation et leur utilisation devrait être réduit au minimum et assujéti d'un délai adapté aux conditions d'entreposage.
79. L'intervalle entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien devrait être le plus bref possible. On devrait fixer pour chaque produit un temps maximal permis tenant compte de sa composition et des conditions de conservation prescrites.
80. La charge microbienne devrait être évaluée avant de procéder à la stérilisation. Des limites pratiques liées à l'efficacité de la méthode utilisée devraient s'appliquer à la contamination immédiatement avant la stérilisation. Un dosage de la charge microbienne devrait être effectué pour chaque lot pour les produits fabriqués par remplissage aseptique et pour les produits stérilisés en phase terminale. Si des paramètres de stérilisation par méthode de sur destruction sont mis en place pour les produits stérilisés en phase terminale, la charge microbienne peut n'être contrôlée qu'à

des intervalles réguliers adaptés. Dans le cas des systèmes de libération en fonction des paramètres, un dosage de la charge microbienne devrait être effectué pour chaque lot et être considéré comme un essai en cours de fabrication. Le cas échéant, le niveau d'endotoxines devrait être contrôlé. Toutes les solutions, en particulier les liquides de perfusion en grand volume, devraient être filtrées avec un filtre retenant les micro-organismes, si possible situé immédiatement avant le remplissage.

81. Les composants, les contenants, l'équipement et tout autre article nécessaire dans une aire propre où sont accomplies des tâches en asepsie devraient être stérilisés et introduits dans l'aire par des stérilisateur à double porte scellés dans le mur ou selon une procédure qui permet elle aussi de ne pas introduire de contamination. Des gaz non combustibles devraient être envoyés dans les filtres retenant les micro-organismes.
82. L'efficacité de toute nouvelle procédure devrait être validée, et la validation devrait être vérifiée à intervalles réguliers en fonction des antécédents de rendement ou lorsqu'un changement important est apporté au procédé ou à l'équipement.

Stérilisation

83. Tous les procédés de stérilisation devraient être validés. Une attention particulière devrait être accordée à la méthode de stérilisation adoptée lorsque celle-ci n'est pas décrite dans l'édition courante de la Pharmacopée européenne (ou toute autre pharmacopée pertinente) ou si elle est utilisée pour un produit qui n'est pas une simple solution aqueuse ou huileuse. Dans la mesure du possible, la stérilisation par la chaleur est la méthode privilégiée. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être conforme aux autorisations de fabrication et de commercialisation.
84. Avant d'adopter un procédé de stérilisation, son adaptation au produit et son efficacité pour ce qui est d'obtenir les conditions de stérilisation souhaitées pour toutes les parties de chaque type de charge devraient être démontrées par des mesures physiques et par des indicateurs biologiques, le cas échéant. La validité du procédé devrait être vérifiée à intervalles réguliers, au moins tous les ans, et dès lors que des modifications importantes ont été apportées à l'équipement. Les résultats devraient être consignés dans des dossiers.
85. Pour une stérilisation efficace, l'ensemble des produits doit être soumis au traitement requis et le procédé devrait être conçu pour en donner l'assurance.
86. Des caractéristiques de charge validées devraient être établies pour tous les procédés de stérilisation.

87. Des indicateurs biologiques devraient être considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils devraient être conservés et utilisés selon les instructions du fabricant, et leur qualité devrait être vérifiée par des contrôles positifs. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, des précautions strictes devraient être prises pour éviter qu'ils soient à l'origine d'une contamination microbienne.
88. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux non stérilisés devrait être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou de composants devrait être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et une indication précisant s'il est ou non stérilisé. Des indicateurs comme le ruban pour autoclaves peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un procédé de stérilisation, mais ces indicateurs ne garantissent pas que le lot en question est bien stérile.
89. Des dossiers de stérilisation devraient être disponibles pour chaque stérilisation effectuée. Ils devraient être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

Stérilisation par la chaleur

90. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur devrait être consigné sur un graphique de températures et de temps à suffisamment grande échelle ou au moyen de tout autre équipement suffisamment précis. La position des sondes utilisées pour contrôler et/ou enregistrer la température devrait avoir été déterminée pendant la validation et, le cas échéant, également être comparée à celle d'une deuxième sonde de température indépendante placée au même endroit.
91. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent également être utilisés, mais ils ne devraient pas remplacer des mesures physiques.
92. Une période de temps suffisante doit être allouée pour que l'ensemble de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer la durée du cycle de stérilisation. Cette durée doit être déterminée pour chaque type de charge à stériliser.
93. Après la phase à haute température du cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions devraient être prises afin d'éviter la contamination du chargement stérilisé pendant le refroidissement. Tout liquide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit devrait être stérilisé, sauf s'il peut être démontré qu'aucun contenant présentant une fuite ne sera utilisé.

Stérilisation par la chaleur humide

94. La surveillance du procédé devrait se faire en contrôlant à la fois la température et la pression. Les appareils de contrôle devraient normalement être indépendants des instruments de mesure et des graphiques d'enregistrement. Lorsque des systèmes de contrôle et de surveillance automatisés sont utilisés pour ces applications, ils devraient être validés pour s'assurer que les paramètres des procédés critiques soient respectés. Les défaillances du système et du cycle sont enregistrées par le système et observées par l'opérateur. La lecture de l'indicateur de température indépendant devrait être régulièrement comparée à celle de l'enregistreur pendant la période de stérilisation. Pour les stérilisateur munis d'un drain au bas de la chambre, il peut être nécessaire d'enregistrer la température à ce niveau pendant toute la durée du cycle de stérilisation. Des essais d'étanchéité de la chambre sont fréquemment pratiqués si une phase de vide fait partie du cycle.
95. Les articles à stériliser, autres que les produits se trouvant dans des contenants fermés, devraient être emballés dans des matériaux permettant l'évacuation de l'air et la pénétration de la vapeur, mais empêchant la recontamination après la stérilisation. Toutes les parties de la charge sont en contact avec l'agent de stérilisation à la température et dans des conditions de pression requises pendant le temps nécessaire.
96. Il faudrait veiller à ce que la vapeur utilisée pour la stérilisation soit de qualité convenable et à ce qu'elle ne contienne pas d'additifs en quantités susceptibles de contaminer le produit ou l'équipement.

Stérilisation par la chaleur sèche

97. Le procédé utilisé devrait prévoir une circulation d'air dans la chambre et le maintien d'une pression positive pour empêcher l'entrée d'air non stérile. L'air admis dans la chambre devrait d'abord passer par un filtre HEPA. Si ce procédé vise aussi à éliminer des pyrogènes, des tests de provocation utilisant des endotoxines devraient être effectués dans le cadre de la validation.

Stérilisation par irradiation

98. On a surtout recours à la stérilisation par irradiation dans le cas des produits et matériaux thermosensibles. Comme de nombreux médicaments et matériaux d'emballage sont radiosensibles, cette méthode n'est permise que si on a confirmé l'absence d'effets délétères sur le matériau ou le produit avant son utilisation. L'irradiation par les ultraviolets n'est normalement pas une méthode de stérilisation acceptable.

99. La dose de rayonnements devrait être mesurée pendant le procédé de stérilisation. Pour ce faire, des indicateurs de dosimétrie indépendants du débit de dose devraient être utilisés pour obtenir une mesure quantitative de la dose reçue par le produit lui-même. Les dosimètres devraient être insérés dans la charge en nombre suffisant et disposés suffisamment près les uns des autres pour garantir la présence d'un dosimètre dans l'irradiateur en tout temps. Si les dosimètres utilisés sont en plastique, il faudrait veiller à respecter la date limite de validité de leur calibrage. La lecture de l'absorbance des dosimètres devrait être effectuée peu de temps après l'exposition aux rayonnements.
100. Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme mesure de contrôle supplémentaire.
101. Des procédures de validation devraient confirmer que les effets des variations de densité des emballages sont pris en compte.
102. Les procédures de manipulation des matériaux devraient viser à éviter les mélanges entre les matériaux irradiés et non irradiés. Des disques de couleur radiosensibles sont apposés sur chaque emballage pour différencier ceux qui ont été exposés aux rayonnements de ceux qui ne l'ont pas été.
103. La dose de rayonnements totale devrait être administrée dans un laps de temps prédéterminé.

Stérilisation par l'oxyde d'éthylène

104. Cette méthode ne devrait être employée que si aucune autre n'est utilisable. Pendant la validation du procédé, il devrait être démontré qu'elle n'a aucun effet nocif sur le produit et que les conditions et le temps accordé pour dégazer le produit sont tels que tout gaz résiduel et tout produit de réaction sont réduits à des limites acceptables définies pour le type de produit ou de matière.
105. Le contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel; des précautions devraient être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être enfermés dans des matières telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La nature et la qualité des matériaux d'emballage peuvent influencer sur le procédé de façon significative.
106. Avant l'exposition au gaz, les articles à stériliser sont préconditionnés à la température et au degré d'humidité requis par le procédé. Le temps nécessaire à cette opération devrait être mis en balance avant la nécessité opposée de réduire au minimum le laps de temps avant la stérilisation.

107. Chaque cycle de stérilisation devrait être contrôlé au moyen d'indicateurs biologiques adaptés en utilisant le nombre voulu d'éléments et en les répartissant dans toute la charge. Les renseignements ainsi recueillis devraient être versés au dossier du lot concerné.
108. Pour chaque cycle de stérilisation, la durée du cycle, la pression, la température et l'humidité dans la chambre pendant le procédé, ainsi que la concentration de gaz et la quantité totale de gaz utilisée devraient être consignées. La pression et la température devraient être enregistrées sur un graphique tout au long du cycle. Le ou les relevés devraient faire partie du dossier du lot.
109. Après la stérilisation, la charge devrait être entreposée dans une atmosphère contrôlée et ventilée pour ramener les gaz résiduels et les produits de réaction à un niveau déterminé. Ce procédé devrait être validé.

Filtration de médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final

110. La filtration seule n'est pas jugée suffisante lorsque la stérilisation dans le contenant final est possible. En ce qui concerne les méthodes existantes, la stérilisation à la vapeur est celle à privilégier. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son contenant final, les solutions ou liquides peuvent être filtrés dans un contenant préalablement stérilisé, au moyen d'un filtre stérilisé d'une porosité normale de 0,22 micron (ou moins) ou possédant au moins des propriétés de rétention des micro-organismes équivalentes. Ces filtres peuvent éliminer la plupart des bactéries et des moisissures, mais pas tous les virus ou les mycoplasmes. Il serait bon d'envisager de compléter le procédé de filtration par un traitement thermique.
111. En raison des risques supplémentaires potentiels de la méthode de la filtration par rapport à d'autres procédés de stérilisation, une deuxième filtration, immédiatement avant le remplissage, au moyen d'un filtre retenant les micro-organismes encore plus stérilisé, est sans doute conseillée. La filtration stérile finale devrait avoir lieu aussi près que possible du point de remplissage.
112. La perte de fibres des filtres devrait être minimale.
113. L'intégrité du filtre stérilisé devrait être vérifiée avant son utilisation et confirmée immédiatement après par une méthode appropriée telle que le point de bulle, le test de diffusion ou le test du maintien de la pression. Le temps pris pour filtrer un volume connu de solution principale et la différence de pression à utiliser dans le filtre devraient être déterminés pendant la validation et toute différence importante à ces égards pendant la fabrication courante devrait être notée et faire l'objet d'une enquête. Les résultats de ces vérifications devraient être consignés dans le dossier du lot. L'intégrité

des filtres à gaz et des filtres des soupapes d'aération critiques devrait être confirmée après utilisation. L'intégrité des autres filtres devrait être confirmée à intervalles appropriés.

114. Le même filtre ne devrait pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail, sauf si cette utilisation a été validée.
115. Le filtre ne devrait pas nuire au produit en éliminant des ingrédients ou en libérant des substances.

Finition des produits stériles

116. Les flacons lyophilisés partiellement bouchés devraient être maintenus dans des conditions de classe A tout le temps jusqu'à ce que le bouchon soit totalement inséré.
117. Les contenants devraient être fermés par des méthodes validées de façon appropriée. Les contenants fermés par fusion, p. ex. les ampoules en verre ou en plastique, devraient être soumis à des épreuves d'intégrité à 100 %. L'intégrité d'échantillons d'autres contenants devrait être vérifiée selon des procédures appropriées.
118. Le système de fermeture des contenants en ce qui concerne les flacons remplis de façon aseptique n'est pas tout à fait complet jusqu'au sertissage d'une capsule en aluminium sur le flacon bouché. Le sertissage de la capsule devrait donc se faire dès que possible après l'insertion du bouchon.
119. Comme l'équipement utilisé pour le sertissage de capsules de flacon peut générer de grandes quantités de particules non viables, il devrait être installé à un poste séparé doté d'une extraction d'air adéquate.
120. L'encapsulage des flacons peut suivre un procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou un procédé propre en dehors du centre aseptique. Si cette dernière approche est adoptée, les flacons devraient être protégés par des conditions de classe A jusqu'au moment où ils quitteront l'aire de traitement aseptique, après quoi les flacons bouchés devraient être protégés par une alimentation en air de classe A jusque après le sertissage des capsules.
121. Les flacons sans bouchon ou dont le bouchon est déplacé devraient être rejetés avant l'encapsulage. Si une intervention humaine est nécessaire au poste d'encapsulage, la technologie appropriée devrait être utilisée pour éviter tout contact direct avec les flacons et réduire au minimum la contamination microbienne.

122. Des barrières restreignant l'accès et des isolateurs peuvent aider à garantir les conditions requises et à réduire au minimum les interventions humaines directes dans l'opération d'encapsulage.
123. Le maintien du vide dans les contenants scellés sous vide doit être vérifié après une période appropriée prédéterminée.
124. Les contenants remplis de produits à usage parentéral devraient être inspectés individuellement afin de détecter toute contamination par des substances étrangères ou d'autres défauts. Si l'inspection est visuelle, elle devrait se faire dans des conditions d'éclairage et d'arrière-plan convenables et contrôlées. Les opérateurs qui effectuent l'inspection devraient passer régulièrement des examens de la vue, avec leurs lunettes s'ils en portent, et être autorisés à prendre des pauses fréquentes durant l'inspection. Lorsque d'autres méthodes d'inspection sont employées, le processus devrait être validé et le rendement de l'équipement vérifié périodiquement. Les résultats devraient être versés au dossier.

Contrôle de la qualité

125. Le test de stérilité appliqué au produit fini ne devrait être considéré que comme la dernière d'une série de mesures de contrôle destinées à garantir la stérilité. Le test devrait être validé pour le ou les produits concernés.
126. Dans les cas où une libération en fonction des paramètres a été autorisée, une attention particulière devrait être accordée à la validation et à la surveillance de tout le procédé de fabrication.
127. Les échantillons prélevés pour vérifier la stérilité devraient être représentatifs de l'ensemble du lot, mais ils devraient en particulier comprendre des échantillons prélevés dans des parties du lot considérées comme étant les plus exposées à un risque de contamination, p. ex. :
 - a. pour les produits remplis de façon aseptique, les échantillons devraient comprendre des contenants remplis en début et en fin de lot et après toute intervention importante;
 - b. pour les produits stérilisés à la chaleur dans leur contenant final, il conviendrait de prélever des échantillons dans la partie la plus froide de la charge.

5. Annexe 1 des BPF, révision de 2008

Interprétation des changements les plus importants pour la fabrication de produits médicaux stériles



Les directives de cette section ont été adoptées à partir du document du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) intitulé [GMP Annex 1 Revision 2008 : Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products \(PIC/S\)](#).

Classification des salles propres et des dispositifs à air propre

Interprétation générale : La révision de l'annexe 1 des BPF fait très clairement la distinction entre la classification des salles propres et des dispositifs à air propre, qui est décrite aux sections 4 à 7, et la surveillance des salles propres, qui est décrite aux sections 8 à 20.

La section 3 définit les modes non opérationnel et opérationnel, ce qui n'est pas nouveau. Il est à noter, cependant, que l'entreprise doit mettre en place des procédures opératoires normalisées (PON) qui définissent ces deux modes et qui peuvent être exigés spécifiquement par salle de production. Ces PON devraient inclure une définition de l'équipement qui sera installé et qui fonctionne, et préciser le nombre d'opérateurs qui seront présents.

En général, la classification des salles propres et des dispositifs à air propre doit se faire conformément à la norme EN ISO 14644-1, le nombre maximal de particules autorisé étant défini au tableau présenté à la section 4 de l'annexe 1 des BPF. L'emplacement des sondes devrait être choisi de manière à démontrer l'homogénéité de toute la salle. Un rapport de classification devrait être préparé conformément à la section 4.4 de la norme ISO 14644-1 et à la section B.1.4 de la norme ISO 14644-3.

Il n'est pas nécessaire, en revanche, que la surveillance se fasse conformément à la norme EN ISO 14644-1. Elle peut s'effectuer pour un nombre réduit de points d'échantillonnage et de volumes d'échantillonnage. Une étude formelle d'analyse des risques reposant sur des expériences et sur l'analyse des données de surveillance (sur six mois d'activité au moins)

devrait servir de base à la détermination des fréquences et des limites. Les fréquences et les limites devraient être fonction des procédés et les résultats de la qualification initiale et de la surveillance continue devraient être pris en compte lorsqu'on fixe les limites opérationnelles en matière d'alerte et d'intervention. Ces limites et les sites de prélèvement des échantillons devraient être examinés périodiquement pour vérifier la validité continue des risques initialement pris en considération.

Ces fréquences et ces limites devraient être fonction des procédés et les résultats de la qualification devraient être pris en compte.

Section 4



Nouveau texte : Les salles propres et les dispositifs à air propre devraient être classés conformément à la norme EN ISO 14644-1. La classification devrait être clairement séparée de la surveillance environnementale des processus opérationnels.

Interprétation

La classification des salles propres et des dispositifs à air devrait se faire conformément aux dispositions de la norme EN ISO 14644-1. En comparaison de la version précédente, les valeurs du nombre maximal de particules autorisé ont changé dans cette section. En particulier, les valeurs du nombre maximal autorisé de particules de $5 \mu\text{m}^3$ dans les aires de classe A passent de 1 à 20. Pour la classification A, la classe ISO correspondante est 4.8, sur la base des numérations de particules de $5 \mu\text{m}$.

Pour la classification D, aucune limite opérationnelle n'est définie; l'entreprise devrait fixer des limites opérationnelles fondées sur une analyse des risques et sur des données historiques, le cas échéant.

Section 5



Nouveau texte : Aux fins de classification, la méthodologie de la norme EN ISO 14644-1 définit le nombre minimum de sites de prélèvement et la taille des échantillons.

Interprétation

Le nombre minimum de sites de prélèvement et le volume d'échantillonnage, ainsi que l'interprétation des résultats sont définis dans la norme EN ISO 14644-1 (intervalle de confiance). Voir également les dispositions relatives aux valeurs aberrantes à l'annexe B 6.2 de la norme EN ISO 14644-1.

L'annexe f de la norme ISO 14644-1 comporte une section informative sur l'utilisation de techniques d'échantillonnage séquentiel pour la surveillance des particules non viables. Cette méthode peut se révéler utile pour réduire le temps nécessaire pour prélever des échantillons dans de très grandes aires de salles propres non opérationnelles. Elle ne conviendrait pas pour la classification en mode opérationnel.

L'application de cette méthode peut être acceptable, mais il est peu probable qu'elle soit privilégiée, car la plupart des installations pharmaceutiques ne comprennent normalement pas de très grandes salles propres du type examiné à l'annexe f et il est donc vraisemblable que le gain de temps ne serait pas important.

Section 6



Nouveau texte : Des compteurs de particules portables avec des tubes d'échantillonnage courts devraient être utilisés aux fins de classification en raison du taux relativement plus élevé de précipitation de particules supérieures ou égales à 5,0 µm dans les systèmes de prélèvement à distance munis de tubes d'échantillonnage longs.

Interprétation

Cette section signifie que les anciens compteurs de particules centraux munis de tubes d'échantillonnage longs ne seront plus acceptables pour la classification des salles propres, car ils absorbent trop de particules (en particulier de particules de 5 µm). Par conséquent, les compteurs de particules portatifs modernes munis de tubes d'échantillonnage courts ou (encore mieux, dans la mesure du possible) ceux sans tubes devraient être utilisés aux fins de classification. Le certificat de calibrage du compteur de particules devrait mentionner la longueur de tube et la nature des matériaux (inox ou polymère). Lorsque le calibrage du compteur de particules se fait ailleurs et est confié à un laboratoire extérieur, le système de comptage des particules devrait être qualifié sur place avec un appareil de mesure comparatif muni d'une sonde isocinétique. Pour l'incidence sur la surveillance, voir également la section 11.

Section 7



Nouveau texte : La norme EN ISO 14644-2 fournit des renseignements sur les essais visant à démontrer la conformité continue avec les classifications de propreté attribuées.

Interprétation

Cette disposition concerne la requalification des salles propres. L'entreprise peut choisir de requalifier des salles propres conformément aux dispositions de la norme EN ISO 14644-2 (y compris les fréquences proposées). Pour ce qui est de la requalification des aires de classe A, on s'attend généralement à ce qu'elle comprenne les activités suivantes également réalisées durant la classification initiale : vitesse de l'air, intégrité des filtres, différentiel de pression tous les six mois. Autres exemples concernant les fréquences : environnement de classe B : tous les six mois en mode non opérationnel, une fois par an en mode opérationnel; autres classes : une fois par an, le délai maximum étant défini. Si l'entreprise adopte une autre approche, elle doit être justifiée, par exemple par les données de surveillance.

Surveillance des salles propres et des dispositifs à air propre

Section 8



Nouveau texte : Les salles propres et les dispositifs à air propre devraient être systématiquement surveillés en mode opérationnel et les points de surveillance devraient être choisis en fonction d'une étude formelle d'analyse des risques et des résultats obtenus durant la classification des salles et/ou des dispositifs à air propre.

Interprétation

La fréquence, l'emplacement et le nombre de points de surveillance devraient être fonction d'une étude formelle d'analyse des risques et non de la norme ISO 14644-1. Les données obtenues pendant la classification et les données de surveillance antérieures devraient être prises en considération. Les endroits critiques devraient être couverts.

Section 9



Nouveau texte : Pour les zones de classe A, la surveillance des particules devrait couvrir toute la durée des procédés critiques, y compris l'assemblage de l'équipement, sauf en présence de contaminants qui endommageraient le compteur de particules ou présenteraient un danger, p. ex. des organismes vivants et des risques radiologiques. La zone de classe A devrait être surveillée en prélevant des échantillons de taille appropriée à une fréquence faisant en sorte que toutes les interventions, les événements transitoires et toute détérioration de système sont relevés et que des alarmes se déclenchent si les limites d'alerte sont dépassées.

Interprétation

Dans les aires critiques où se trouvent des produits exposés, on s'attend à une surveillance continue portant sur toute la durée des opérations. On entend par continue que le système doit être en mesure de relever tout cas potentiel d'un nombre inhabituel de particules, y compris un événement de courte durée. Les systèmes avec collecteur ne conviendront peut-être pas pour la surveillance de zones de classe A à cause d'un manque de réactivité. Il est important que la surveillance des environnements de classe A comprenne l'assemblage de l'équipement, en raison d'une forte incidence de l'opérateur humain. Il devrait exister un PON qui définisse les niveaux d'alerte et prévoie des mesures correctives en cas d'alertes et d'interventions.

Section 10



Nouveau texte : Il est recommandé d'utiliser un système similaire pour les zones de classe B, mais la fréquence d'échantillonnage peut être moindre. La zone de classe B devrait être surveillée à une fréquence et en utilisant une taille d'échantillon appropriée de sorte que les changements dans les niveaux de contamination et toute détérioration de système soient relevés et que des alarmes se déclenchent si les limites d'alerte sont dépassées.

Interprétation

On s'attend à une surveillance continue (voir la définition à l'interprétation de la section 9), même si les contenants manipulés en zone B ne sont pas tout à fait complets, p. ex. des flacons partiellement bouchés dans une unité mobile à flux d'air laminaire avant la lyophilisation. Les

systèmes avec collecteur ne conviendront peut-être pas pour la surveillance des zones de classe B à cause d'un manque de réactivité.

Section 11



Nouveau texte : Les systèmes de surveillance des particules en suspension peuvent s'appuyer sur des compteurs de particules indépendants, sur un réseau de points de prélèvement à accès séquentiel connectés par un collecteur à un seul compteur de particules ou sur une combinaison des deux. Le système choisi doit convenir à la taille de particule considérée. Quand on utilise des systèmes de prélèvement à distance, la longueur des tubes d'échantillonnage et le rayon de tout coude dans ces tubes doivent être pris en considération en cas de perte de particules dans les tubes.

Interprétation

Cette section répond à des questions concernant en particulier la sédimentation des particules de 5 μm dans les systèmes à distance (à titre d'exemple, un tube avec coude en « s » de 1,5 m de long peut déjà absorber environ 30 % des particules de 5 μm). L'entreprise doit qualifier son échantillonneur de particules et son système d'échantillonnage pour les deux tailles de particule, soit 0,5 μm et 5 μm .

Section 12



Nouveau texte : Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification formelle.

Interprétation

L'important en ce qui concerne l'échantillonnage pendant la surveillance est de pouvoir prélever un échantillon rapidement (en particulier dans les aires critiques), de pouvoir relier une excursion de particules à un événement donné et de pouvoir générer une alarme de sorte que les opérateurs soient immédiatement informés de la situation d'alarme. Par conséquent, l'échantillonnage de 1 m^3 (qui prend souvent 30 minutes) pourrait ne pas convenir pendant la surveillance d'une zone de classe A en mode opérationnel.

Section 15



Nouveau texte : La surveillance des aires de classes C et D en mode opérationnel devrait se faire conformément aux principes de la gestion des risques de qualité. Les exigences et les limites d'alerte et d'intervention dépendront de la nature des activités menées, mais la « période de nettoyage » recommandée devrait être respectée.

Interprétation

Le nombre de points de prélèvement et la fréquence de l'échantillonnage doivent être déterminés en s'appuyant au moins sur une évaluation des risques, y compris l'identification des risques, leur analyse et leur évaluation (voir également [ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité](#)). Une surveillance continue n'est pas nécessaire. Cependant, la fréquence devrait être supérieure à celle de la requalification de ces aires.

Surveillance microbiologique

Les dispositions relatives à la surveillance microbiologique n'ont pas été modifiées (sections 18 et 19).

Il est à noter, cependant, que dans le cas des points d'échantillonnage critiques dans les aires de classe A où se déroulent des opérations aseptiques, la découverte de tout micro-organisme devrait donner lieu à une enquête approfondie. De plus, le micro-organisme doit être identifié et l'incidence sur la libération du lot doit être examinée. Un commentaire additionnel devrait être fait en ce qui concerne les limites visant les plaques de sédimentation, qui sont interprétées comme limite par plaque. Par ailleurs, les mêmes limites valent si l'échantillonnage dure moins de quatre heures, p. ex. pour les opérations prenant moins de quatre heures.

Toutes les méthodes indiquées pour une classification particulière au tableau de la section 19 devraient être utilisées pour surveiller l'aire correspondant à cette classification particulière. Si une des méthodes n'est pas employée, il faudra le justifier.

Simulations de milieu

Les dispositions relatives aux simulations de milieu (sections 66 à 71) sont maintenant totalement harmonisées avec le guide d'asepsie de la Food and Drug Administration des États

Unis. La section 7 prévoit que les répartitions de milieu doivent se faire dans les conditions les plus défavorables.

Surveillance de la charge microbienne

Section 80



Nouveau texte : La charge microbienne devrait être évaluée avant de procéder à la stérilisation. Des limites pratiques liées à l'efficacité de la méthode utilisée devraient s'appliquer à la contamination immédiatement avant la stérilisation. Un dosage de la charge microbienne devrait être effectué pour chaque lot pour les produits fabriqués par remplissage aseptique et pour les produits stérilisés en phase terminale. Si des paramètres de stérilisation par méthode de surdestruction sont mis en place pour les produits stérilisés en phase terminale, la charge microbienne peut n'être contrôlée qu'à des intervalles réguliers adaptés. Dans le cas des systèmes de libération en fonction des paramètres, un dosage de la charge microbienne devrait être effectué pour chaque lot et être considéré comme un essai en cours de fabrication. Le cas échéant, le niveau d'endotoxines devrait être contrôlé. Toutes les solutions, en particulier les liquides de perfusion en grand volume, devraient être filtrées avec un filtre retenant les micro-organismes, si possible situé immédiatement avant le remplissage.

Interprétation

Interprétation générale : La contribution de la charge microbienne des différentes matières premières et des matériaux d'emballage, ainsi que des procédés de fabrication avant l'étape de la stérilisation devrait être comprise et maîtrisée. Une stratégie de surveillance et de contrôle comprenant une surveillance et une analyse périodiques des tendances de la charge microbienne avant toute étape de réduction de la charge microbienne devrait être mise en place et justifiée sur la base des risques liés aux procédés. Les volumes échantillonnés devraient être justifiés et ils devraient tenir compte du niveau de contamination prévu.

La charge microbienne devrait au moins être déterminée pour le produit avant l'étape de la stérilisation finale. Les critères d'acceptation en ce qui concerne la charge microbienne doivent reposer sur l'étape de la stérilisation et un niveau de stérilité garanti de 10^{-6} doit être respecté. Les résultats des dosages de la charge microbienne doivent être présents avant la libération (sauf si on

utilise un cycle de surdestruction pour la stérilisation en phase terminale). Cela favorise l'utilisation de micro-méthodes rapides.

On devrait procéder à une évaluation des risques afin de déterminer la nécessité d'études des endotoxines. Si elles sont nécessaires, les taux d'endotoxines devraient également être déterminés pour les unités de produit remplies en dernier.

Stérilisation en phase terminale : Pour la stérilisation en phase terminale, il faut tenir compte de la valeur F_0 . Des échantillons devraient être prélevés dans des contenants remplis avant la stérilisation. En ce qui concerne l'utilisation de procédés de stérilisation par méthode de surdestruction pour les produits stérilisés en phase terminale, l'entreprise doit justifier les intervalles choisis pour l'analyse de la charge microbienne.

Opérations aseptiques : Quant à la filtration stérile, on doit tenir compte d'études sur l'efficacité des filtres lorsqu'on détermine les critères d'acceptation relatifs à la charge microbienne avant la filtration. Autrement dit, si on utilise deux étapes de filtration ultérieures, le produit doit être échantillonné avant la dernière étape de filtration, si cela est techniquement possible, p. ex. première filtration dans le réservoir en vrac, deuxième filtration immédiatement avant le remplissage. Cependant, si on utilise un système à deux filtres avec redondance (le deuxième filtre est utilisé par sécurité, en cas de défaillance d'un des deux, le niveau garanti de stérilité requis est quand même atteint), les échantillons devraient être prélevés en amont de ces filtres afin de ne pas compromettre l'étape de la filtration. L'entreprise doit justifier son approche si elle procède à l'échantillonnage avant l'étape de la première filtration.

Dispositions relatives aux conditions environnementales de la manipulation de flacons remplis de façon aseptique après avoir quitté la zone de traitement aseptique jusqu'à la fermeture finale

Interprétation

Interprétation générale : Ces dispositions sont valables non seulement pour les flacons lyophilisés, mais aussi pour tous les flacons remplis de façon aseptique. Si le sertissage des capsules répond à un « procédé propre » (voir la section 120), ces dispositions définissent les exigences relatives à l'environnement dans lequel se trouvent les flacons du moment où ils quittent l'aire de traitement aseptique jusqu'au sertissage des capsules sur les flacons bouchés. Une alimentation en air de classe A est nécessaire dans les tunnels de tapis roulant reliant l'aire de traitement aseptique à la sertisseuse de capsules pour les produits liquides et en poudre, et

le transport des flacons lyophilisés du lyophilisateur à la sertisseuse et dans la sertisseuse elle-même.

La classification D est considérée comme minimale pour la salle propre où se trouve la sertisseuse de capsules. L'entreprise doit justifier son approche en ce qui concerne le choix de la classe appropriée en matière de salle.

Il est à noter que pour éviter la contamination du produit à ce stade, non seulement un mais plusieurs facteurs sont importants, comme la conception de la combinaison du bouchon de flacon, un système de détection des bouchons déplacés ou manquants soigneusement validé, un accès restreint des opérateurs, une bonne formation des opérateurs, des procédures minutieuses pour les interventions manuelles et les mesures de suivi, et des conditions environnementales adéquates.

Section 116



Nouveau texte : Les flacons lyophilisés partiellement bouchés devaient être maintenus dans des conditions de classe A tout le temps jusqu'à ce que le bouchon soit totalement inséré.

Interprétation

Cela ne devrait pas poser de problème, puisque c'est très semblable aux dispositions de la section 12 de la version précédente de l'annexe.

Section 118



Nouveau texte : Le système de fermeture des contenants pour les flacons remplis de façon aseptique n'est pas tout à fait complet jusqu'au sertissage d'une capsule en aluminium sur le flacon bouché. Le sertissage de la capsule devrait donc se faire dès que possible après l'insertion du bouchon.

Interprétation

Cela doit servir de définition et ne signifie pas que le produit est considéré comme ouvert avant le sertissage de capsules ou que des conditions aseptiques sont exigées jusqu'au sertissage des capsules. Toutefois, pour plus de détails sur les exigences particulières, voir la section 120.

Section 120



Nouveau texte : L'encapsulage des flacons peut suivre un procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou un procédé propre en dehors du centre aseptique. Si cette dernière approche est adoptée, les flacons devraient être protégés par des conditions de classification A jusqu'au moment où ils quitteront la zone de traitement aseptique, après quoi les flacons bouchés devraient être protégés par une alimentation en air de classification A jusqu'après le sertissage des capsules.

Interprétation

Pour les produits lyophilisés, le transfert des produits de la remplisseuse au lyophilisateur devrait se faire dans des conditions de classe A (p. ex. unité mobile de flux d'air laminaire) avec un environnement général de classe B. Le transfert à la sertisseuse de capsules devrait se faire avec une alimentation en air de classe A. Pour les produits liquides et les poudres, le transfert de l'aire de traitement aseptique à la sertisseuse de capsules devrait se faire avec une alimentation en air de classe A. Pour tous les produits, le sertissage des capsules devrait se faire avec une alimentation en air de classe A. La stérilisation des capsules de sertissage n'est obligatoire que lorsque le sertissage de capsules a lieu dans le centre aseptique.

Le terme « alimentation en air de classe A » est utilisé spécifiquement pour décrire une alimentation en air filtré par un filtre HEPA et qui, au point d'alimentation, répond, lorsqu'on l'analyse, aux exigences relatives aux particules non viables d'une aire de classe A, telle qu'elle est définie au paragraphe 4 de l'annexe 1 révisée. Il est important de faire la différence entre les termes « alimentation en air de classe A » et « aire de classe A ». Une alimentation en air de classe A devrait être qualifiée et surveillée comme suit :

Exigences en matière de qualification :

- La qualification se fait seulement en mode non opérationnel : dans le cas de la sertisseuse de capsules, le mode non opérationnel est atteint lorsque l'alimentation en air est activée, la machine fonctionne (l'alimentation en flacons et capsules de sertissage n'est pas considérée comme nécessaire) et qu'il n'y a aucune intervention des opérateurs. Pour ce qui est du tunnel de tapis roulant utilisé pour les produits liquides, le mode non opérationnel est atteint lorsque l'alimentation en air est activée, le tapis roulant est en marche et qu'il n'y a aucune intervention des opérateurs.

- Les particules non viables devraient être mesurées et elles devraient satisfaire aux exigences de la classe A. La sonde devrait se trouver au point d'alimentation en air filtré.
- Des études de fumée devraient être réalisées. Bien qu'un flux d'air unidirectionnel ne soit pas exigé, une protection efficace des flacons devrait être démontrée, de même que l'absence d'entraînement de l'air de la salle environnante.
- Des limites devraient être en place en ce qui concerne la vitesse de l'air et elles devraient être justifiées.

Exigences en matière de surveillance :

- Les exigences en matière de surveillance en ce qui concerne les particules non viables et la contamination microbiologique devraient être définies par l'entreprise après une évaluation des risques.

Section 121



Nouveau texte : Les flacons sans bouchon ou dont le bouchon est déplacé devraient être rejetés avant l'encapsulage. Si une intervention humaine est nécessaire au poste d'encapsulage, la technologie appropriée devrait être utilisée pour éviter tout contact direct avec les flacons et réduire au minimum la contamination microbienne.

Interprétation

Il est essentiel qu'il y ait un système solide, capable de détecter avec une très grande probabilité avant l'encapsulage les flacons dont le bouchon est déplacé ou manquant. Ces flacons devraient être rejetés avant l'encapsulage. Pour les systèmes minutieusement validés, une éjection physique des flacons rejetés après le poste d'encapsulage est acceptable, même si l'éjection physique avant l'encapsulage est préférable. Meilleurs sont les contrôles des bouchons bien posés et la démonstration de l'intégrité, plus faible est la dépendance à l'égard de la surveillance de l'environnement de l'encapsulage. En l'absence d'un tel système de détection et de rejet, l'encapsulage doit s'opérer comme un procédé aseptique plutôt qu'un procédé propre.

Des procédures définissant les interventions manuelles et évitant la contamination et les mesures inutiles en cas d'interventions manuelles doivent être en place. Cela vaut également pour la manipulation du tunnel de transport des produits liquides.

Section 122



Nouveau texte : Des barrières restreignant l'accès et des isolateurs peuvent aider à garantir les conditions requises et à réduire au minimum les interventions humaines directes dans l'opération d'encapsulage.

Interprétation : L'utilisation de systèmes de barrières restreignant l'accès (SBRA) ou d'isolateurs n'est pas une exigence directe; les interventions humaines peuvent être réduites d'autres façons aussi.

Annexes

Annexe A – Glossaire

Acronymes

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

EPI : Eau pour injection

IPA : Ingrédients pharmaceutiques actifs

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme

PON : Procédure opératoire normalisée

SBRA : Systèmes de barrières restreignant l'accès

Termes



Ces définitions expliquent comment les termes sont utilisés dans ce document. Les définitions tirées d'autres documents sont identifiées par des crochets en fin de définition. En cas de conflit avec une définition de la *Loi sur les aliments et drogues* ou du Règlement sur les aliments et drogue, la définition de la Loi ou du Règlement l'emporte. Plus de définitions pertinentes se trouvent dans les [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(BPF\) \(GUI-0001\)](#).

Aire aseptique – Une ou plusieurs zones situées à l'intérieur d'une aire propre où l'on maintient les conditions de classe A ou B (voir le tableau à l'article C.02.029).

Aire critique – Aire dans laquelle le médicament, les contenants et les fermetures stérilisés sont exposés à des conditions environnementales établies pour préserver la stérilité du produit. Les activités menées dans cette aire comprennent des manipulations, comme les raccords aseptiques, l'ajout d'ingrédients stériles, le remplissage et les opérations de fermeture.

Aire propre – « Une aire faisant l'objet d'un contrôle environnemental défini en regard de la contamination par les microorganismes et les matières particulaires qui est construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, l'apparition et la rétention de contaminants. » (PIC/S)

Classification des salles – La classification des salles fait partie de la qualification initiale d'un établissement et est aussi normalement réalisée pendant la requalification courante. Ceci inclut les activités de classification et l'état de classification final à atteindre dans le cas des salles propres et des dispositifs à air propre. Cette annexe renvoie directement à la classification des salles propres et des dispositifs à air propre conformément à la norme ISO 14644. Pour la qualification, la validation et la requalification, consulter aussi PIC/S Guide des BPF Annexe 15. (PIC/S)

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

Flux d'air d'une pureté de classe A – Un flux d'air qui est filtré au moyen d'un filtre à haute efficacité pour les particules d'air (filtre HEPA) et qui, lorsqu'un échantillon au point d'approvisionnement est analysé, respecte les exigences relatives aux particules non viables d'une zone de classe A. (PIC/S)

Procédé aseptique – Méthode de production d'un produit stérile consistant à combiner et à assembler une drogue en vrac stérile ou des matières premières stériles avec du matériel d'emballage stérile dans un environnement de classe A ou B (voir le tableau de l'Annexe 1 des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication – *Manufacture of Sterile Medicinal Products*).

SAS – Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces, d'habitude de différentes classes d'environnement, afin de contrôler le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et sorties. Un sas est conçu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits. (PIC/S)

Stérile – Exempt de micro-organismes viables.

Stérilisation en phase terminale – Stérilisation d'une drogue dans son contenant final fermé

Stimulation de la croissance – Essai dans le cadre duquel un milieu préparé subit une épreuve au moyen de microorganismes présélectionnés afin de s'assurer que ce milieu peut supporter une croissance.

Annexe B – Références

[Loi sur les aliments et drogues](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/index.html)

<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/index.html>

[Règlement sur les aliments et drogues](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/)

http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/

[Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(BPF\) \(GUI-0001\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html>

[GMP Annex 1 Revision 2008 : Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products \(PIC/S\)](https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=159)

<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=159>

[Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes \(PIC/S\)](https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=975)

<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=975>

[Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques \(GUI-0006\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/procedes-aseptiques-produits-pharmaceutiques.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/procedes-aseptiques-produits-pharmaceutiques.html>

[Normes ISO](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_ics.htm)

www.iso.org/iso/home/store/catalogue_ics.htm

- ISO 14644-1: 1999. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propriété de l'air par concentration de particules
- ISO 14644-2: 2000. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 2 : Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1
- ISO14644-3 : 2005. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 3 : Méthodes d'essai
- ISO 14644-4 : 2001. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 4 : Conception, construction et démarrage
- ISO 14644-5 : 2004. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 5 : Opérations



Les normes ISO auxquelles on fait référence 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.

Annexe C – Questions et réponses

1. Le surveillant d'une entreprise de fabrication de produits stériles doit-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 [...] doit 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 doit être titulaire d'un diplôme universitaire en microbiologie, mais elle doit avoir suivi des cours de niveau universitaire en microbiologie.

2. 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.

3. 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 vous reporter à l'interprétation 124. En ce qui concerne le conditionnement, les produits à usage parentéral font l'objet d'exigences supplémentaires (p. ex. le récipient immédiat doit 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.

4. **Quelles sont les exigences pour ce qui est de la surveillance et de l'analyse relatives à la remise de blouses stériles qui seront utilisées en environnement contrôlé (classes A ou B) lorsque ces blouses sont obtenues auprès d'un fournisseur?**

Il n'y a aucune exigence particulière dans ce document à propos des tests de stérilité des vêtements de protection qui seront portés dans des aires de classes A et B. Toutefois, les cycles utilisés par un fournisseur extérieur pour stériliser ces vêtements devraient avoir été validés conformément à des procédures scientifiquement reconnues. De plus, l'intégrité de l'emballage externe (pour préserver la stérilité) devrait être démontrée.

5. **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 dépyrogénéisation peut être réalisée avec de l'eau pour injection (EPI) apyrogène pour le rinçage final avant la stérilisation ou en effectuant la dépyrogénéisation 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 général 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 doivent être apyrogènes, ce qu'on obtient normalement en utilisant de l'EPI apyrogène pour le rinçage final, à moins que la dépyrogénéisation soit faite ultérieurement par une autre méthode (p. ex. au moyen d'un four à chaleur sèche).

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

6. **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.

7. **Selon la monographie sur les préparations parentérales (0520) de la 4^e édition (2002) de la Pharmacopée européenne, 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 doit être analysé au moyen d'une méthode acceptable pour déterminer la présence de pyrogènes et il doit 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 et 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.

8. **En ce qui concerne les produits radiopharmaceutiques, est-il acceptable de vérifier l'intégrité du filtre de stérilisation seulement après l'avoir utilisé et de ne pas procéder au test d'intégrité avant la filtration?**

D'après l'interprétation 113, l'intégrité du filtre de stérilisation doit être vérifiée avant et après son utilisation.

Cependant, dans le cas des produits radiopharmaceutiques, le test d'intégrité avant la filtration pourrait entraîner une contamination radioactive (en raison de l'aération de l'ensemble du filtre qui doit avoir lieu avant le début de la filtration des produits). Il en

résulterait un risque sanitaire inacceptable pour les opérateurs et une perturbation de la production jusqu'à ce que l'installation soit décontaminée.

Il est donc acceptable d'utiliser deux filtres d'au moins 0,22 micron et de vérifier l'intégrité des filtres de stérilisation après utilisation uniquement pour ces produits. Toutefois, il faudrait disposer de données du fabricant de filtres précisant qu'ils sont vendus préassemblés et que le fabricant a vérifié l'intégrité de chaque filtre.

9. Quelle est la position de Santé Canada sur le regroupement d'échantillons provenant d'un même lot (p. ex. sept 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.