



NOTRE MANDAT:

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des matériels médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé.

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Guide

Validation de procédés: Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques

Remplace

Émis le:
1er mars 2001

Entrée en vigueur:
1er mai 2001

*Ce document a été révisé le 15 mars 2002, pour refléter les changements apportés à la structure organisationnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Aucun autre changement n'a été apporté au contenu du document.

This document is also available in English.

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	3
2	Termes Généraux relatifs à la validation	5
3	Définitions particulières à la stérilisation au gaz	7
4	Aperçu des modalités de la stérilisation au gaz	8
5	Personnel	9
6	Examen des données et homologation de l'étude	10
7	Considérations d'ordre général sur les essais en laboratoire	10
8	Exigences quant aux essais chimiques en laboratoire	11
9	Considérations d'ordre microbiologique	11
10	Instruments et étalonnage des instruments	14
11	Activités recommandées	14
12	Qualification du produit	17
13	Critères de conception pour les stérilisateur et l'équipement connexe	19
14	Utilisation prévue des produits	24
15	Requalification	24
16	Expertise	25
17	Documentation	26
18	Autres procédés de stérilisation au gaz	27
	Membres du comité BPF	28

1 INTRODUCTION

Les techniques de stérilisation au gaz, disponibles depuis de nombreuses années, ont graduellement été mises au point pour atteindre leur niveau de perfectionnement actuel, des progrès étant accomplis encore dans plusieurs aspects, en particulier en ce qui a trait au peroxyde d'hydrogène en phase vapeur et à l'ozone.

La plupart des publications portant sur la stérilisation au gaz ont décrit des applications dans le traitement des aliments, des appareils médicaux, des instruments médicaux et des contenants de produits pharmaceutiques.

Le présent document vise à fournir des directives pour déterminer scientifiquement l'efficacité des procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Il décrit les méthodes d'évaluation des modes opératoires qui requièrent une confirmation par des essais scientifiques et présente les démarches nécessaires pour atteindre ce but d'une manière qui soit acceptable pour l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada.

En outre, ce guide décrit la documentation nécessaire pour fournir des preuves écrites que les procédés de stérilisation au gaz ont été évalués et sont bien maîtrisés. Ces documents sont essentiels, tant pour l'utilisateur du procédé de stérilisation au gaz que pour les spécialistes du Programme de médicaments à des fins d'inspection et d'évaluation des présentations de drogues. Le guide ne concerne que les procédés de stérilisation au gaz. Bien que certains des principes décrits dans ce document puissent s'appliquer à d'autres procédés de stérilisation, ces derniers sont traités dans des guides distincts et exigent des protocoles de validation différents.

Le but du présent document n'est pas de fournir les détails des procédés spécifiques qui peuvent être employés, ni d'élaborer les principes mathématiques des degrés de certitude de stérilité ou des indices de sécurité microbiologique. Ces renseignements peuvent être obtenus sans difficulté dans d'autres sources de référence.

Comme pour tout procédé de stérilisation, le recours aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et la maîtrise du milieu de production sont essentiels au maintien des protections contre la contamination microbienne.

Pour procurer un avantage maximal, la validation du procédé de stérilisation au gaz doit être réalisée aussitôt que possible dans la mise au point d'un procédé nouveau ou modifié, ou d'un nouveau médicament ou appareil.

Cette démarche, souvent appelée validation prospective, est celle qui est privilégiée par l'IDGPSA, car elle indique un déroulement de production bien conçu. Elle peut également s'avérer rentable parce qu'elle permet de recueillir des données en accomplissant un travail requis pour d'autres raisons que la validation.

On suppose que le lecteur a une bonne connaissance des procédés de stérilisation au gaz en général, de leur application et de leurs limitations, ainsi que de leur effet sur les articles à stériliser.

La stérilisation au gaz consiste à exposer des articles (composantes ou produits) à un stérilisant chimique en phase gazeuse d'une manière contrôlée, leur appliquant ainsi un effet létal prédéterminé pour éliminer la contamination microbienne pouvant être présente avant le traitement et assurer une marge de sécurité satisfaisante.

Soulignons que les essais effectués sur des échantillons de produit fini ne garantissent pas un produit conforme ou de haute qualité; ils ne peuvent en fait que déterminer l'occurrence de produits de qualité inférieure aux normes et en donner une mesure statistique. La stérilisation au gaz, comme les autres étapes du procédé de fabrication, doit être conçue pour maximiser la probabilité de conformité du produit.

Avant d'entreprendre un programme portant sur les procédés de stérilisation au gaz, il faut que les éléments suivants soient présents ou aient été réalisés :

- 1) Définition du produit, notamment ses caractéristiques physiques, chimiques, microbiennes et pharmacologiques, selon le cas
- 2) Spécifications des matières premières et des composantes
- 3) Détermination du degré de certitude requis quant à la stérilité, en fonction de l'usage prévu pour les articles traités
- 4) Compatibilité du procédé avec les articles traités
- 5) Détermination des limites admissibles des principaux résidus après la stérilisation au gaz
- 6) Validation des méthodes analytiques par l'étalonnage et la qualification appropriés des appareils de mesure

Note: Les «essais» de validation doivent être répétés un nombre de fois suffisant pour assurer des résultats fiables et probants.

Dans certaines conditions, en démontrant de manière satisfaisante que le procédé de stérilisation au gaz procure systématiquement le degré de certitude souhaité quant à la stérilité, on peut éliminer la vérification de la stérilité de chaque lot d'articles traités.

La validation des procédés de stérilisation au gaz englobe les éléments ci-dessous, sans toutefois s'y limiter :

- Charge microbienne
- Milieu de fabrication
- Détermination du temps et du taux d'humidité dans l'aire de préconditionnement

- Détermination de la température de la pression du temps et du taux d'humidité dans l'enceinte
- Caractéristiques de chargement
- Survie du bio-indicateur
- Accréditation du fournisseur (si la stérilisation au gaz est effectuée par un fournisseur externe)

2 TERMES GÉNÉRAUX RELATIFS À LA VALIDATION

2. 1 Dans le contexte de ce guide, on entend par validation de procédé :

les mesures prises pour démontrer qu'un procédé produira systématiquement, avec un degré élevé de certitude, les résultats souhaités et prévus, et en fournir les preuves documentées.

2. 2 Avant que ne débute la validation d'un procédé, il faut ce qu'on peut appeler une phase de prévalidation, essentielle. Celle-ci, outre les considérations relatives aux spécifications, à la conception et à l'achat de l'équipement, doit porter attention à la qualification de l'équipement.

2. 3 La qualification de l'équipement comporte deux phases principales :

2. 3. 1 la qualification de l'installation, c'est-à-dire la démonstration et l'attestation qu'un article d'équipement est installé correctement, pourvu de tous les services, accessoires et instruments nécessaires, et qu'il peut fonctionner conformément à ses paramètres de conception de base.

2. 3. 2 la qualification opérationnelle, c'est-à-dire la démonstration que l'équipement fonctionnera de manière régulière à l'intérieur de limites préalablement définies, selon ses spécifications et son installation.

2. 4 Il n'est pas nécessaire de considérer ces différentes phases comme des compartiments «étanches». Les divisions ont été définies pour faciliter la discussion. En pratique, il y aura probablement chevauchement ou regroupement des diverses composantes de la validation et de la qualification. De plus, il existe d'assez grandes variations dans les termes et les concepts. Ainsi, certains considèrent la «qualification» et la «validation» comme deux activités distinctes, mais connexes. D'autres emploient le terme «validation» pour englober l'ensemble des activités de prévalidation et de qualification PLUS la validation du procédé.

Les liens qui existent entre ces diverses phases peuvent se résumer ainsi:

SPÉCIFICATIONS	QUALIFICATION DE L'ÉQUIPEMENT		QUALIFICATION DU PROCÉDÉ
CONCEPTION	QUALIFICATION DE L'INSTALLATION	QUALIFICATION OPÉRATIONNELLE	
ACHAT			
Parfois appelée «PRÉVALIDATION»			
Processus global de validation			

2. 5 On considère que la validation comprend également trois aspects ou stratégies possibles, soit la validation prospective, la validation concomitante et la validation rétrospective.

2. 5. 1 La validation prospective s'applique aux nouveaux procédés et au nouvel équipement, comprend la tenue et l'évaluation d'études et aboutit à la confirmation de la validation de l'ensemble du procédé et de l'équipement avant le début de la production ordinaire.

2. 5. 2 La validation concomitante s'applique aux procédés et à l'équipement existants. Elle consiste en études menées durant la production ordinaire et ne peut convenir qu'aux procédés dont les antécédents de fabrication et de résultats d'essais indiquent une qualité de production soutenue.

2. 5. 3 La validation rétrospective s'applique aux procédés et à l'équipement existants et ne se fonde que sur des données rétrospectives. À moins de disposer de dossiers de traitement et de contrôle suffisamment détaillés, ce genre d'études est peu susceptible d'être réalisable ou acceptable. Par exemple, il serait nécessaire d'établir que le procédé n'a pas été modifié ou encore que l'équipement fonctionne dans les mêmes conditions de construction et de performance que celles qui sont documentées dans les dossiers. Les fiches d'entretien et les documents relatifs au contrôle des modifications des procédés seraient nécessaires pour appuyer toute déclaration en ce sens. En outre, la fréquence des défaillances ainsi que les dossiers des produits refusés ou retraités devraient être soigneusement examinés afin de déceler des signes de variabilité du procédé. Les données de fabrication, d'entretien, de vérification et d'étalonnage devraient toutes démontrer l'uniformité, la régularité et la continuité du processus.

2. 5. 4 Conclusion sur les termes utilisés dans le cadre de la validation. Bien qu'il existe des variations considérables dans la compréhension et l'emploi des termes discutés ci-

dessus, on s'entend généralement pour dire que les concepts cruciaux en matière de validation sont les suivants :

- le procédé dans son ensemble est compris
- les spécifications et la conception de l'équipement sont adéquates
- l'équipement est correctement installé et entretenu et fonctionne manifestement selon ses spécifications et sa conception
- le procédé est validé pour faire en sorte qu'il donne réellement le résultat souhaité et prévu.

3 DÉFINITIONS PARTICULIÈRES À LA STÉRILISATION AU GAZ

Cycle de stérilisation: traitement comprenant une exposition de conditionnement (le cas échéant) à l'oxyde d'éthylène dans une enceinte hermétique, l'enlèvement de l'oxyde d'éthylène et le rinçage, le cas échéant.

Préconditionnement: traitement d'un produit avant le cycle de stérilisation visant à atteindre une température et une humidité relative prédéterminées dans toute la charge.

Aire de préconditionnement: zone où a lieu le préconditionnement. Il peut s'agir d'une enceinte ou d'une pièce. On entend par pièce un espace clos capable de contenir une plus grande quantité de produits qu'un stérilisateur à n'importe quel moment. Une enceinte est un espace qui ne contiendra que la quantité de produits tenant dans le stérilisateur.

Conditionnement: traitement du produit durant le cycle de stérilisation, mais avant l'admission d'oxyde d'éthylène visant à atteindre une température et une humidité relative prédéterminées dans toute la charge.

Temps de remplissage du gaz: Temps écoulé entre le début de l'injection d'oxyde d'éthylène dans l'enceinte de stérilisation et l'obtention de la concentration de gaz souhaitée.

Achèvement du cycle: Moment après la fin du cycle de stérilisation où la charge peut être retirée de l'enceinte.

Système de signalisation des pannes: Signal audible ou visuel indiquant à l'opérateur une défaillance du système de fonctionnement.

Permis de fonctionnement: Autorisation d'utiliser un stérilisateur du fait que celui-ci et l'équipement connexe ont fait l'objet d'une validation, d'un entretien et d'un étalonnage conformément aux programmes établis.

Volume total de l'enceinte de stérilisation: Volume interne total du stérilisateur.

Volume utilisable de l'enceinte de stérilisation: Volume à l'intérieur de l'enceinte de stérilisation qui peut être occupé par une charge pleine, y compris les palettes ou d'autres dispositifs de retenue, mais excluant l'espace mort, les rouleaux de palette, etc.

Charge de stérilisation: Contenu de l'enceinte du stérilisateur durant un cycle complet. Elle peut comprendre plus d'un lot de fabrication ou, lors du processus de qualification, peut consister en une charge partielle (définie).

Charge de référence: Charge définie composée d'un ou de plusieurs produits qui en font la charge la plus difficile à stériliser.

Pire cas: Position à laquelle il est le plus difficile d'atteindre les conditions souhaitées.

Bio-indicateur: Préparation contenant un nombre connu de spores bactériennes viables dotées de certaines caractéristiques de résistance à la stérilisation.

Enfin, tout au long de ce guide, il faut interpréter les mots doi(ven)t et devrai(en)t de la manière ci-dessous:

Doi(ven)t: Indique que l'action en question doit être accomplie pour qu'il y ait conformité aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Devrai(en)t: Indique qu'il faut procéder à une évaluation consciencieuse et trouver une justification avant de décider de ne pas accomplir cette action.

4 APERÇU DES MODALITÉS DE LA STÉRILISATION AU GAZ

4.1 Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

4.1.1 Ce guide présuppose que, sauf dans des conditions très soigneusement définies et réglées, chaque cycle sera suivi au moyen de bio-indicateurs. D'autres systèmes où l'évaluation de l'efficacité repose sur une surveillance continue de tous les paramètres physiques et chimiques en cause exigent des dispositions additionnelles.

4.1.2 Chaque stade d'évaluation de l'efficacité et de la régularité d'un procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, y compris toute étape préalable d'humidification, devra être basé sur un protocole écrit détaillé pré-établi et approuvé.

4.1.3 Avant le début des études, on devra établir une méthode écrite de contrôle des modifications, pour prévenir les modifications non autorisées du protocole et du procédé et limiter les modifications au cours des différentes phases des études jusqu'à ce que toutes les données pertinentes aient été évaluées.

4.1.4 Le protocole devrait être rédigé conformément à la démarche de validation choisie parmi celles qui sont présentées à la section 2.

4. 1. 5 Le protocole devrait préciser en détail les points ci-dessous :

- 4. 1. 5. 1 Objectifs du procédé pour ce qui est du type de matériau, y compris celui du conditionnement, du contenu de l'enceinte et de la probabilité de survie (ou l'indice de sécurité microbiologique).
- 4. 1. 5. 2 Détails prédéterminés et écarts permis pour les paramètres du procédé, y compris la durée et le taux d'humidité relative de l'humidification préalable, la température, les caractéristiques de chargement, l'humidité relative, la pression partielle d'oxyde d'éthylène (et de tout gaz porteur), le temps d'exposition et les méthodes de dégazage.
- 4. 1. 5. 3 Description de tout l'équipement, ainsi que de tout équipement de soutien ou auxiliaire, pour ce qui est du type, du modèle, de la plage et des caractéristiques de fonctionnement.
- 4. 1. 5. 4 Caractéristiques de fonctionnement de chaque système, sous-système ou pièce d'équipement décrit à la section 3. 1. 4. 3. Ces caractéristiques devraient comprendre au minimum la précision et la sensibilité du manomètre, le fonctionnement de la robinetterie, les fonctions du système d'alarme, la réponse et la précision des minuteries, le débit et la pression des vapeur de gaz et d'eau et le refroidissement de l'enveloppe.
- 4. 1. 5. 5 Pour le nouvel équipement: la qualification de l'installation est exigée pour la validation globale de tous les systèmes, sous-systèmes, pièces d'équipement, dispositifs de surveillance et systèmes informatisés.
- 4. 1. 5. 6 Pour l'équipement existant : toute amélioration ou toute autre mesure compensatoire apportée à l'équipement et justifiée devra être adéquatement qualifiée.
- 4. 1. 5. 7 Méthodes et modes opératoires de surveillance du fonctionnement des systèmes et sous-systèmes et du procédé.
- 4. 1. 5. 8 Tous les essais en laboratoire, y compris la validation des méthodes d'essai.
- 4. 1. 5. 9 Formation et qualification du personnel responsable de l'évaluation et de la certification de chaque étape du protocole et de l'approbation finale de tout le processus de validation.

5 PERSONNEL

- 5. 1 Tous les employés participant à l'étude de validation doivent avoir l'expérience et la formation suffisantes pour accomplir les tâches qui leur sont assignées. L'expérience et la formation requises devraient être décrites par écrit.

- 5. 2 Le personnel ayant l'expérience et la formation nécessaires devrait s'assurer que toute la documentation est préparée selon des principes techniques et scientifiques solides et que toutes les études réalisées sont complètement évaluées et certifiées.
- 5. 3 Seul le personnel ayant l'expérience et la formation nécessaires devrait faire fonctionner l'équipement et les dispositifs de mesure de la manière décrite dans ce guide.
- 5. 4 Tout le personnel concerné devrait avoir la formation et l'expérience nécessaires dans la théorie et la pratique de la stérilisation, y compris les principes microbiologiques et l'utilisation et l'entretien des stérilisateurs.

6 EXAMEN DES DONNÉES ET HOMOLOGATION DE L'ÉTUDE

- 6. 1 Tous les renseignements et résultats produits au cours d'une étude de validation du procédé de stérilisation au gaz devraient être évalués par des personnes compétentes et adéquatement qualifiées, en regard des critères pré-établis du protocole, de façon à déterminer s'ils sont conformes à ces critères.
- 6. 2 Tous les documents appuyant ces décisions doivent être disponibles.
- 6. 3 Si l'évaluation indique que l'un des critères pré-établis n'est pas satisfait, on devrait examiner l'effet de cette défaillance sur le procédé en entier. Cet examen devrait être documenté en détail. On devrait également évaluer la pertinence du critère n'ayant pas été satisfait.
- 6. 4 L'homologation finale de l'étude de validation devrait préciser les paramètres du procédé qui ont été établis au cours de l'étude.

7 CONSIDÉRATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL SUR LES ESSAIS EN LABORATOIRE

- 7. 1 Tous les essais en laboratoire devraient être effectués par un laboratoire compétent.
- 7. 2 Il devrait exister des méthodes décrivant en détail par écrit toutes les opérations en laboratoire.
- 7. 3 Un système de vérification visant à déterminer la compétence des laboratoires qui fournissent des services à contrat devrait être exposé par écrit et mis en application.

8 EXIGENCES QUANT AUX ESSAIS CHIMIQUES EN LABORATOIRE

- 8.1 Si le protocole définit les critères d'acceptation pour la présence d'oxyde d'éthylène résiduel et de sous-produits du procédé, ces déterminations devraient être effectuées à l'aide de méthodes analytiques adéquatement validées par un laboratoire compétent, pourvu de l'équipement et du personnel nécessaires.
- 8.2 Bien que l'analyse des gaz ne soit pas absolument essentielle, elle peut fournir des renseignements additionnels utiles. Si l'analyse est effectuée, les conditions énoncées à la section 6.4.1.1 doivent être respectées.

9 CONSIDÉRATIONS D'ORDRE MICROBIOLOGIQUE

9.1 Bio-indicateurs

- 9.1.1 Tous les bio-indicateurs utilisés dans l'étude de validation ou dans le cadre de la surveillance post-validation ou d'une étude de requalification doivent être étalonnés.
- 9.1.2 Les indicateurs devraient être utilisés avant leur date de péremption déclarée et conservés de manière à en protéger la qualité.
- 9.1.3 On devrait vérifier les indicateurs selon un protocole écrit afin de quantifier l'organisme d'épreuve et de déterminer sa réponse à l'exposition aux paramètres cruciaux qui ont été énoncés.
- 9.1.4 Pour les bio-indicateurs obtenus dans le commerce, on doit obtenir une attestation d'étalonnage indiquant la valeur «D» du lot dans des conditions soigneusement définies et vérifier la numération déclarée par le fournisseur à certaines périodes au cours de la durée de conservation.
- 9.1.5 Pour les indicateurs préparés sur place, la détermination de la valeur «D», la quantification et la vérification de l'identité sont requises. En ce qui a trait à la détermination de la valeur «D», le milieu, les électrolytes, les glucides et les autres composantes physiologiques, y compris la nature du porteur de l'indicateur, doivent être clairement définis.
- 9.1.6 Toute donnée relative à la qualification de l'indicateur doit être conservée par écrit.

9.2 Études de qualification microbiologique

- 9.2.1 Les études de qualification microbiologique doivent être effectuées dans des conditions équivalentes ou très peu inférieures aux conditions minimales admissibles pour un cycle de production. Idéalement, les études devraient être réalisées aux valeurs minimales admissibles d'humidité relative, de concentration d'oxyde d'éthylène et de

température, ou à des valeurs très peu inférieures. Toutefois, il est acceptable de procéder à ces études lorsque seulement deux des facteurs sont aux valeurs minimales admissibles ou à des valeurs légèrement inférieures, pourvu que l'autre facteur soit maintenu à la valeur moyenne de l'écart admissible ou juste au-dessous.

- 9.2.2 Les bio-indicateurs ou le produit inoculé devraient être distribués uniformément dans la charge, mais il devra y en avoir aux endroits où l'on juge que les conditions de stérilisation sont les plus difficiles à atteindre. Le nombre minimal doit être de 20 pour les enceintes dont le volume utilisable peut atteindre 5000 litres. (Pour une palette de 2,5 m³, le nombre minimal d'indicateurs devrait être de 10). Pour les enceintes plus grandes, le nombre doit être augmenté de 2 par 1 000 litres ou portion de 1 000 litres pour les 5 000 litres suivants, et de 2 par 2 000 litres de volume d'enceinte utilisable par la suite.
- 9.2.3 Les bio-indicateurs devraient être placés dans la partie du produit qui est la plus difficile à stériliser. Le produit devrait être emballé comme pour la stérilisation normale. Si la présentation du produit ne permet pas de placer le bio-indicateur dans la partie la plus difficile à stériliser, on devrait inoculer dans le produit une suspension de spores de concentration déterminée produisant un nombre connu de spores viables. Si un article conçu pour simuler le produit est utilisé pour la surveillance périodique, il doit être validé en même temps que le produit.
- 9.2.4 Les bio-indicateurs et la suspension de spores utilisée pour l'inoculation doivent être précisés.
- 9.2.5 La méthode de premier choix pour la qualification microbiologique consiste à déterminer la létalité du cycle pour une charge de référence en établissant une courbe de survie.

Une autre méthode, également réalisée avec une charge de référence, consiste à déterminer le temps minimal d'exposition auquel il n'y a pas de survivants. Le temps d'exposition du cycle ordinaire doit être au moins le double du temps minimal.

- 9.2.6 Pour la validation initiale, on devrait effectuer trois cycles pour chaque essai.

9.3 Acceptation des bio-indicateurs

- 9.3.1 Les bio-indicateurs devraient être retirés de la charge et cultivés aussi rapidement que possible. Idéalement, le retrait devrait être terminé dans les quatre heures suivant la fin du cycle, et la culture, commencée dans les quatre heures suivantes.
- 9.3.2 Si ces délais sont dépassés, les bio-indicateurs devraient être conservés au froid avant d'être mis en culture. Les effets d'une récupération tardive, et en particulier d'une exposition à l'oxyde d'éthylène résiduel, exigent une validation.

9. 3. 3 Les milieux de récupération, les conditions de culture, etc. , pour les bio-indicateurs devraient faire l'objet de vérifications. Il devrait être démontré que les conditions de culture utilisées permettent de récupérer des spores même en faible concentration.
9. 3. 4 Les bio-indicateurs devraient être incubés à une température de 30 à 35 °C. Des témoins positifs, par exemple un indicateur qui n'a pas été exposé à l'oxyde d'éthylène, et des témoins négatifs, par exemple un échantillon du milieu utilisé pour l'essai dans lequel on n'a rien inoculé, devraient être préparés et incubés avec les échantillons d'essai.
9. 3. 5 Idéalement, les indicateurs devraient être examinés tous les jours. Le témoin positif doit montrer une croissance ou une turbidité en moins de 48 heures.
9. 3. 6 Les dossiers microbiologiques devraient indiquer le tout premier moment où la croissance (le cas échéant) a été décelée.
9. 3. 7 Toute indication confirmée de croissance de micro-organismes sur le bio-indicateur doit être interprétée comme un cycle manqué.

9. 4 Méthode visant à démontrer l'acceptabilité

9. 4. 1 Pour démontrer l'acceptabilité, on recommande d'effectuer trois cycles sublétaux pour chacun des deux temps de cycle sublétaux. Le temps des cycles sublétaux doit être fixé de manière à obtenir une survie de 30 à 80 % des indicateurs (c-à-d. une réponse positive à l'essai). Le nombre minimal admissible de cycles pour chaque temps est de trois.
9. 4. 2 L'étude peut être réalisée au cours d'une validation périodique ou en employant l'équipement de laboratoire approprié dans des conditions contrôlées.
9. 4. 3 On devrait utiliser le nombre recommandé de bio-indicateurs par cycle de validation (section 6. 4. 5). Par exemple, si l'on emploie 20 bio-indicateurs par cycle de validation, les conditions ci-dessous s'appliquent.
- Pour comparer différents bio-indicateurs, 20 indicateurs de chaque type devraient être utilisés, un indicateur de chaque type étant disposé à vingt endroits différents dans l'enceinte.
 - Pour comparer différents systèmes de récupération, 40 bio-indicateurs par paramètre examiné devraient être disposés par paires dans l'enceinte à vingt endroits différents. À la fin du cycle, un indicateur de chaque paire devrait être incubé dans chacune des conditions examinées.

10 INSTRUMENTS ET ÉTALONNAGE DES INSTRUMENTS

10.1 Étalonnage

- 10.1.1 L'équipement employé pour la stérilisation des produits devrait être muni de dispositifs d'enregistrement ou d'indicateurs, lesquels devraient être étalonnés au départ puis à intervalles précis par des méthodes adéquates selon un programme d'entretien établi.
- 10.1.2 L'étalonnage des manomètres devrait se conformer aux normes nationales. La fréquence minimale d'étalonnage devrait être précisée et l'intervalle entre deux étalonnages ne devrait en aucun cas dépasser six mois.
- 10.1.3 Les détecteurs d'humidité relative devraient être «dégazés» et ré-étalonnés à deux points au minimum, si nécessaire.
- 10.1.4 Toutes les opérations d'étalonnage doivent être consignées et documentées. On devrait afficher un avis indiquant qu'un instrument a été étalonné.
- 10.1.5 Les instruments exigeant un étalonnage comprennent, au minimum :
- les thermomètres enregistreurs et les thermosondes
 - les thermocouples
 - les capteurs de pression
 - les minuteriers
 - les analyseurs de gaz
 - les balances (pour peser les quantités de gaz utilisées)
- 10.2 Des essais d'étanchéité devraient être effectués sur toutes les enceintes, peu importe le cycle utilisé. Pour les appareils à l'oxyde d'éthylène pur à pression sub-atmosphérique, les pertes de gaz ne devraient pas dépasser 6 mm de Hg en 10 minutes. Les essais doivent être réalisés au moins une fois par mois.
- 10.3 Les filtres à air doivent pouvoir retenir les bactéries. Le remplacement devrait faire partie du programme d'entretien préventif, à une fréquence minimale de un par six mois.
- 10.4 Les surfaces internes du vaporisateur devraient pouvoir être nettoyées. Le nettoyage ou le remplacement devrait faire partie du programme d'entretien préventif.

11 ACTIVITÉS RECOMMANDÉES

- 11.1 Spécifications et conception de l'équipement
- Définition du système et de l'équipement
 - Plans du stérilisateur, de la tuyauterie et des capteurs
 - Spécifications des capteurs

11.2 Fonctionnement du système

- Le système fonctionne-t-il conformément à ses spécifications et à sa conception?
- Profil de température de la pièce de préconditionnement vide et du stérilisateur vide
- Profil de l'humidité relative
- Essai d'étanchéité

- Évaluation du système d'approvisionnement en oxyde d'éthylène et du vaporisateur
- Cycles effectués pour l'évaluation des paramètres cruciaux

11.3 Étalonnage

- Méthodes d'étalonnage
- Documentation des résultats
- «Permis de fonctionnement» pour l'équipement

11.4 Qualification

11.4.1 Qualification opérationnelle

- Détermination du profil de température dans l'aire de préconditionnement et le stérilisateur en présence de caractéristiques de charge déterminées
- Placement des capteurs aux endroits «les plus difficiles à stériliser»
- Détermination des profils d'humidité relative et des concentrations de gaz
- «Contamination» du produit représentant le «pire cas» aux endroits «les plus difficiles à stériliser»
- Utilisation de l'enceinte à pleine capacité avec un mélange de produits contenant le «pire cas»
- Définition du temps de stérilisation
- Courbes de dissipation des résidus

11.5 Qualification du procédé

11.5.1 Évaluation et documentation de TOUS les résultats des essais

11.5.2 Rédaction d'un rapport de validation lorsqu'on obtient l'assurance que le cycle produit systématiquement l'effet recherché et fonctionne à l'intérieur des paramètres préalablement définis

11.6 Acceptation de la validation

L'étape finale de validation est l'acceptation (ou le rejet) des résultats. La documentation relative à l'approbation finale devrait comprendre :

- le protocole
- les spécifications du stérilisateur
- les détails des produits utilisés (y compris le conditionnement et les caractéristiques de charge dans le stérilisateur)
- les caractéristiques du cycle
- le programme d'inspection et de vérification (y compris le renvoi à des méthodes)
- les renvois à des manuels et à des registres de formation pour tout le personnel en cause
- les comptes rendus des essais physiques et biologiques de tous les cycles de validation
- toutes les opérations d'entretien et d'étalonnage et une indication que tous les manomètres, enregistreurs, etc. ont été étalonnés au moment de la validation
- tous les modes opératoires écrits, y compris les limites de régulation des procédés
- les dispositions relatives aux examens ultérieurs et à la revalidation

11. 7 Fonctionnement et vérification habituels

11. 7. 1 Les spécifications du cycle de l'enceinte devraient généralement comprendre les points suivants :

- temps de chargement maximal admissible
- niveau initial de vide et temps requis pour l'atteindre
- temps de retenue sous vide, lorsqu'on l'utilise
- ajout de vapeur, pression, température ou durée, lorsqu'on les utilise
- temps de retenue sous vapeur
- injection de gaz, en précisant l'élévation de pression et le temps pour l'obtenir
- temps de retenue sous gaz (minimum)
- concentration de gaz dans l'enceinte
- poids d'oxyde d'éthylène utilisé
- température de l'enceinte (minimum et maximum) durant tout le cycle
- détails du lavage par air en fin de cycle
- humidité relative
- nombre et emplacement des bio-indicateurs

11. 7. 2 On devrait consigner suffisamment de données pour démontrer que les spécifications ont été atteintes pour chaque cycle courant.

11. 7. 3 Il n'est pas essentiel d'effectuer une surveillance courante de la température de l'intérieur de la charge après la qualification du fonctionnement selon une norme décrite précédemment. Au minimum, deux sondes mesurant la température de l'enceinte sont requises. Au moins une sonde devrait être

placée à l'intérieur de l'enceinte à l'endroit le plus froid qui a été déterminé lors de la mise en service.

11. 7. 4 Il faut un système pour déterminer avec certitude si les produits ont été traités.

12 QUALIFICATION DU PRODUIT

On devrait choisir des matériaux et des méthodes de conditionnement qui sont compatibles avec le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène proposé et qui conservent la stérilité et la qualité du produit. Ces exigences de performance devraient être atteintes grâce à une conception appropriée et vérifiées au moyen des procédés de validation établis. Les directives qui suivent concernent les aspects du conditionnement qui sont importants pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et ne se veulent pas un guide exhaustif des exigences en matière de conditionnement des produits stériles.

12. 1 Conception

12. 1. 1 On devrait choisir pour le contenant unitaire des matériaux présentant des propriétés physiques adéquates pour le maintien de l'intégrité du conditionnement et de la qualité du produit. Des propriétés physiques telles que la résistance à la traction, la résistance à la déchirure à l'état mouillé et à sec, la résistance à l'éclatement et la perméabilité à l'air devraient être prises en considération.
12. 1. 2 Ces matériaux devraient montrer une étanchéité adéquate lorsqu'ils sont scellés ensemble.
12. 1. 3 Les matériaux devraient être compatibles avec le produit conditionné et le paquet emballé devrait résister au procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène qui a été choisi, y compris au préconditionnement. Cette résistance devrait inclure la stabilité des encres et des produits pour l'impression.
12. 1. 4 Tous les autres paliers de conditionnement tels que les caisses et les conteneurs d'expédition devraient pouvoir fournir une protection adéquate au cours du transport et de la conservation et être compatibles avec le processus de stérilisation, y compris le préconditionnement. On devrait prendre en considération la stabilité de l'encre, de l'impression et de l'étiquette.
12. 1. 5 Dans la mesure du possible, le produit devrait être stérilisé une fois qu'il est complètement emballé, c'est-à-dire dans le paquet unitaire hermétiquement fermé placé dans une caisse, elle-même placée dans un conteneur d'expédition. Il est important de choisir des matériaux qui permettront une pénétration adéquate de l'humidité au cours du préconditionnement et de l'oxyde d'éthylène au cours de la stérilisation.

12. 1. 6 On doit faire mention des normes publiées pertinentes telles que le document *Specifications for papers used in Medical Packaging to be sterilized by Ethylene Oxide or Irradiation* [Spécifications des papiers utilisés pour le conditionnement de produits médicaux devant être stérilisés à l'oxyde d'éthylène ou par irradiation] - EUCOMED.
12. 1. 7 Toutes les exigences relatives aux matériaux et au conditionnement devraient être spécifiées en détail par écrit.
12. 2 Validation
12. 2. 1 Un protocole décrivant par écrit les exigences relatives à la validation devrait être disponible.
12. 2. 2 Les critères de performance s'appliquant aux matériaux et au conditionnement et précisés au cours de la conception devraient servir à l'évaluation selon des méthodes d'essai standard. Ces critères comprennent la résistance à la traction, la résistance à la déchirure à l'état mouillé et à sec, la résistance à l'éclatement, la perméabilité à l'air, l'étanchéité et l'intégrité. La conformité à ces critères devrait être vérifiée avant et après la stérilisation.
12. 2. 3 On devrait envisager des épreuves microbiologiques et physiques afin de déterminer la capacité du contenant unitaire à préserver la stérilité.
12. 2. 4 La pénétration de l'humidité et du gaz et l'atteinte des conditions nécessaires à la stérilisation à l'intérieur du contenant unitaire seront déterminées lors de la validation du procédé de stérilisation.
12. 2. 5 Après la stérilisation, on devrait envisager des essais appropriés pour apprécier les risques liés au transport à tous les stades du conditionnement; on devrait répéter les essais des propriétés physiques de manière à déterminer la capacité du produit à résister à ce traitement.
12. 2. 6 On devrait soumettre chaque couche de conditionnement aux conditions d'entreposage prévues de façon à montrer que la performance est adéquate, tout au long de la durée de conservation du produit.
12. 2. 7 La capacité de résister à plus d'un cycle de stérilisation devrait être démontrée pour chaque couche de conditionnement de sorte qu'un retraitement par stérilisation puisse être effectué si nécessaire.
12. 3 Spécifications
12. 3. 1 Les exigences relatives à la validation des matériaux et du conditionnement devraient être exposées en détail dans un document de spécifications approuvées.

13 CRITÈRES DE CONCEPTION POUR LES STÉRILISATEURS ET L'ÉQUIPEMENT CONNEXE

13.1 Approvisionnement en oxyde d'éthylène

- 13.1.1 Les aires d'entreposage d'oxyde d'éthylène devraient être sécuritaires, ventilées et conformes aux règlements locaux de sécurité.
- 13.1.2 Les aires d'entreposage du contenant d'oxyde d'éthylène en usage doivent prévoir un dispositif de régulation de la température lorsque les conditions ambiantes sont soumises à des variations de température plus grandes que l'écart recommandé par le fournisseur.
- 13.1.3 Lorsque l'approvisionnement d'oxyde d'éthylène au stérilisateur se fait à partir d'un réservoir de stockage rempli périodiquement, ce réservoir devrait être muni de dispositifs permettant d'y prélever des échantillons pour analyse, de le vider complètement et de le nettoyer en cas de contamination accidentelle ou d'accumulation excessive de polymères d'oxyde d'éthylène.
- 13.1.4 Le système d'admission de gaz doit être muni d'un vaporisateur pour prévenir l'admission d'oxyde d'éthylène liquide dans l'enceinte de stérilisation.
- 13.1.5 L'oxyde d'éthylène devrait être filtré avant son admission dans le vaporisateur pour assurer l'enlèvement de particules de poussière, de rouille et d'oxyde d'éthylène polymérisé.
- 13.1.6 Le vaporisateur devrait être conçu de telle façon que les surfaces d'échange thermique soient jetables ou démontables pour permettre le nettoyage des surfaces internes. (Des polymères d'oxyde d'éthylène peuvent se former et s'accumuler sur les surfaces internes, ce qui entraîne une diminution d'échange thermique ou le blocage du vaporisateur.)
- 13.1.7 Il devrait y avoir un dispositif assurant la mesure continue de la température de l'oxyde d'éthylène gazeux entre le vaporisateur et l'enceinte de stérilisation. Lorsque c'est possible, ce dispositif devrait commander une soupape de fermeture automatique interrompant l'admission d'oxyde d'éthylène lorsque la température descend sous une valeur prédéterminée, ceci pour prévenir l'entrée d'oxyde d'éthylène liquide dans l'enceinte de stérilisation.
- 13.1.8 La conception et la construction du stérilisateur ou du système d'admission de gaz doit prévoir la surveillance de la quantité de gaz admise par au moins deux des moyens ci-dessous :
- hausse de la pression dans le stérilisateur

- prélèvement d'échantillons de l'enceinte de stérilisation (pour analyse chimique subséquente)
- différence de poids du cylindre de gaz
- volume de gaz distribué.

Peu importe la méthode principale utilisée, l'équipement de mesure devrait être suffisamment sensible pour permettre l'enregistrement des quantités de gaz admises tout au long de la période de retenue de la stérilisation.

13. 1. 9 C'est la circulation forcée qui permet d'atteindre les conditions de cycle les plus homogènes.

13. 2 Appareillage de contrôle du stérilisateur

13. 2. 1 Tous les instruments de mesure et de contrôle installés sur un stérilisateur, et de préférence sur tous les stérilisateurs à un endroit donné, devraient fournir des mesures dans le même système d'unités. Le minimum acceptable est que pour une variable donnée, les indications soient dans les mêmes unités.

13. 2. 2 Les contrôleurs et les appareils enregistreurs doivent être séparés.

13. 2. 3 Un dispositif de contrôle manuel d'un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène n'assure pas des conditions de fonctionnement reproductibles d'un cycle à l'autre. Ces variations rendent le processus de validation difficile; pour cette raison, le contrôle manuel est inacceptable dans les conditions normales.

13. 2. 4 Chaque stérilisateur devrait être muni des instruments suivants, placés à l'extrémité de chargement du stérilisateur ou dans une salle de contrôle séparée de sorte qu'ils puissent être facilement inspectés par l'opérateur :

- manomètre ou indicateur de pression de l'enceinte
- enregistreur de pression de l'enceinte
- indicateur de température de l'enceinte
- enregistreur de température de l'enceinte
- indicateur d'humidité relative de l'enceinte
- enregistreur d'humidité relative de l'enceinte
- indicateur de température à l'admission de gaz
- indicateur de température de l'enveloppe de l'enceinte

13. 2. 5 L'utilisation d'un seul enregistreur au lieu des trois enregistreurs susmentionnés est acceptable.

13. 2. 6 En plus d'un indicateur de stade de cycle, on devrait installer un système de signalisation des anomalies. Les appareils d'enregistrement devraient clairement signaler tout défaut de fonctionnement des capteurs.

13. 2. 7 Un compteur de cycles peut s'avérer utile pour l'entretien.

13.2.8 La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est généralement effectuée dans une plage de températures se situant entre 20 et 60 °C, les cycles durant de 2 à 18 heures. Le

Tableau 1 offre des recommandations relativement aux indicateurs et aux enregistreurs de température pour la surveillance des cycles à l'intérieur de ces paramètres.

Les capteurs isolés qui indiquent la température moyenne dans toute l'enceinte, p. ex. une longue ampoule de mercure dans un instrument en acier de type Bourdon, ne sont pas acceptables comme capteurs pour les enregistreurs ou les contrôleurs de température.

13.2.9 Trois principales catégories de cycle à l'oxyde d'éthylène sont couramment utilisées :

- l'oxyde d'éthylène pur ou l'oxyde d'éthylène accompagné d'un gaz diluant à pression sub-atmosphérique
- l'oxyde d'éthylène accompagné d'un gaz diluant tel que les hydrocarbures fluorés ou l'azote à des pressions pouvant atteindre 2 bars.
- l'oxyde d'éthylène accompagné d'un gaz diluant tel que le dioxyde de carbone à des pressions pouvant atteindre 6 bars.

Les recommandations relatives aux indicateurs et aux enregistreurs de pression utilisés dans ces cycles sont présentées au Tableau 1.

13. 2. 10 Les recommandations relatives aux indicateurs d'humidité sont également présentées au Tableau 1.

1 Tableau 1. Recommandations relatives aux indicateurs et aux enregistreurs

Indicateur/ enregistreur	Écart	Longueur minimale de l'échelle	Limite d'erreur	Vitesse du tracé (mm/min)
Température	0-100 °C	150 mm	± 0,5 % pleine échelle	>
Pression (cycles à pression sub- atmosphérique)	-1 à 0 bar ou l'équivalent	150 mm	± 1 % pleine échelle	>1
Pression (positive jusqu'à 2 bars)	-1 à 4 bars ou l'équivalent	150 mm	± 1 % pleine échelle	>1
Pression (positive jusqu'à 6 bars)	-1 à 10 bars ou l'équivalent	150 mm	± 1 % pleine échelle	>1
Humidité relative	0-100 %	100 mm	± 2,5 % pleine échelle	>1

13. 2. 11 Bien que la surveillance directe de l'humidité relative soit préférable, le recours à la hausse de température ou de pression est également acceptable. Quelle que soit la méthode utilisée, elle doit fournir des données reproductibles.

NOTE : L'humidité relative mesurée par le capteur peut varier selon que la pression est basse ou élevée.

13. 2. 12 Selon le type de capteur d'humidité relative utilisé, il peut être nécessaire d'isoler le capteur de l'atmosphère de l'enceinte immédiatement avant l'admission de l'oxyde d'éthylène, ou de retirer le capteur pour en faire le dégazage et le ré-étalonnage au besoin. Si nécessaire, la conception et la construction du stérilisateur devraient prévoir la réalisation de l'une ou l'autre de ces étapes.

13. 2. 13 On devrait prendre des dispositions permettant de vérifier l'intégrité du récipient dans les conditions de vide et de pression qui seront utilisées selon le cas.

13. 2. 14 L'air admis dans l'enceinte de stérilisation en fin de cycle devrait être filtré à l'aide d'un filtre retenant les micro-organismes. Bien que le conditionnement employé normalement pour les produits stériles soit conçu pour prévenir la pénétration des micro-organismes, le débit de circulation d'air à travers le matériau influe sur l'efficacité de filtration de ce dernier. Or, les débits de circulation d'air élevés associés au remplacement de l'air en fin de cycle peuvent porter atteinte à la stérilité du produit si l'air n'est pas filtré.

13. 2 15 La conception et la construction de l'enceinte du stérilisateur devraient prévoir l'installation de capteurs de température et d'humidité relative additionnels dans toute l'enceinte permettant d'effectuer des vérifications au cours de la mise en service et de la qualification du fonctionnement.
13. 3 Critères de conception de la pièce ou de l'enceinte de préconditionnement lorsque celle-ci est séparée de l'enceinte de stérilisation.
13. 3. 1 L'aire de préconditionnement devrait être séparée des aires d'assemblage et de conditionnement.
La norme de finition devrait être similaire à celle des aires à environnement contrôlé, c-à-d. un fini facile à nettoyer et durable.
13. 3. 2 La conception et la construction de l'aire de préconditionnement devraient permettre que le produit y soit protégé. Il faudra pour cela des installations adéquates pour la séparation et l'identification des différents lots de production, et des moyens de contrôle de l'entrée et de la sortie des produits et du personnel. L'aire de préconditionnement devrait être située à proximité du(des) stérilisateur(s) pour faciliter le transfert rapide des produits.
13. 3. 3 La température et l'humidité relative de l'aire devraient être liées aux conditions employées dans le cycle de stérilisation: la température et l'humidité relative de la charge allant dans le stérilisateur ne sont ni trop basses, ce qui entraîne des problèmes de longueur de réchauffement et de condensation, ni trop élevées, ce qui peut poser un problème de régulation de la température.
13. 3. 4 L'aire devra avoir une circulation d'air forcée. On devrait prendre en considération l'effet qu'aura la charge sur les caractéristiques de circulation de l'air à l'intérieur de l'aire de préconditionnement. La dynamique et les caractéristiques de la circulation de l'air devraient permettre d'obtenir des conditions uniformes de température et d'humidité relative dans toute l'aire de préconditionnement.
13. 3. 5 La conservation de conditions uniformes dans l'aire de préconditionnement peut s'avérer difficile à moins qu'on ne dispose de moyens pour contrôler le temps d'ouverture des portes d'accès. Lorsqu'il y a des portes séparées pour l'entrée du personnel, celles-ci devraient être à fermeture automatique. On devrait trouver des moyens de signaler à l'opérateur que les portes ont été laissées ouvertes, p. ex. au moyen d'un avertisseur sonore et visuel activé après une période prédéterminée.
13. 3. 6 On devrait prendre des dispositions pour assurer la surveillance continue de la température et de l'humidité relative à partir d'une position de référence, déterminée au cours de la validation. Des capteurs additionnels peuvent être

requis à d'autres endroits pour confirmer l'uniformité de ces paramètres dans toute l'aire.

13. 3. 7 La conception et le fonctionnement des humidificateurs utilisés dans cette aire doivent contribuer à réduire au minimum le risque de contamination microbienne. À cet égard, l'humidification par injection de vapeur est préférable. Les humidificateurs qui fonctionnent par dispersion d'eau non chauffée en un aérosol, par exemple les humidificateurs à disques rotatifs ou à nébulisation constituent des sources potentielles de contamination microbienne et sont peu susceptibles de convenir.
13. 3. 8 L'humidité relative devrait être contrôlée par surveillance directe. Une interpolation faite à partir de l'élévation de température due à l'admission de vapeur est rarement satisfaisante.

14 UTILISATION PRÉVUE DES PRODUITS

14. 1 L'indice de sécurité microbiologique est établi d'après l'utilisation indiquée ou prévue du produit final.
14. 2 L'indice peut être établi à partir des études de charge microbienne réalisées sur les produits avant la stérilisation; pour le calcul de l'indice, on devrait avoir recours à l'organisme ayant la valeur de «D» la plus élevée.
14. 3 Lorsqu'il faut que les produits soient pyrogènes (ou déclarés contenir moins qu'un taux donné d'endotoxine bactérienne mesuré par essai sur lysat d'amoebocyte de limule), on doit prendre en considération le milieu dans lequel les produits sont fabriqués ou assemblés et la charge microbienne des composantes, et on doit surveiller soigneusement les paramètres cruciaux à cet égard.
14. 4 Il est essentiel d'établir que les concentrations initiales d'endotoxine sont faibles, et que, si des micro-organismes sont présents, les possibilités de croissance sont réduites au minimum par des mesures telles que la limitation du temps entre l'assemblage et la stérilisation et la conservation des produits à basse température. Il faut toutefois reconnaître que les conditions qui prévalent au cours de nombreux types de préconditionnement sont propices à la prolifération microbienne.

15 REQUALIFICATION

15. 1 Une requalification est indiquée en présence de changements importants ou à intervalles périodiques afin de déceler toute modification accidentelle du procédé. Généralement, une seule opération de requalification par cycle par année suffit. Des modifications importantes de l'un ou l'autre des paramètres ci-dessous peut mener à une requalification complète à moins que l'on puisse montrer que la modification ne rend pas la stérilisation plus difficile ni ne diminue l'indice de sécurité microbienne :

- a) conditionnement
- b) conception du produit
- c) configuration ou densité de la charge
- d) équipement de stérilisation ou cycle

Des travaux d'entretien importants peuvent exiger une remise en service du stérilisateur et, par le fait même, une requalification.

De plus, si les bio-indicateurs montrent des tendances de défaillance qui ne sont pas imputables à des anomalies des spécifications du procédé, il faut les examiner, ce qui peut entraîner une requalification.

- 15. 2 Toutes les modifications apportées au système ou au procédé de stérilisation doivent être autorisées au préalable en suivant les modalités approuvées de contrôle de modifications.
- 15. 3 La requalification est l'activité qui établit que des modifications apportées à des parties du système de stérilisation ne remettent pas en question tout le processus initial de validation.
- 15. 4 La requalification est réalisée selon des méthodes écrites détaillées qui exigent d'avoir recours aux limites et aux paramètres originaux pour faire l'évaluation critique des données obtenues.
- 15. 5 Les études de requalification doivent être documentées dans la même mesure que le processus de validation original. Si les résultats sont satisfaisants, le procédé peut être de nouveau approuvé. Dans le cas contraire, le système ou le procédé modifié devra faire l'objet d'une validation complète afin d'évaluer son degré de conformité.

16 EXPERTISE

- 16. 1 Une évaluation de l'étude complète de validation en regard des exigences du protocole devrait être effectuée et on devrait en énoncer les conclusions pour chaque étape.

Les conclusions finales devraient indiquer si les exigences de l'étude de validation ont été satisfaites.

De plus, on devrait énoncer tous les paramètres décrivant le procédé courant de stérilisation à l'oxyde d'éthylène pour s'assurer qu'une stérilisation qualifiée est obtenue régulièrement.

- 16. 2 L'expertise devrait être signée par des employés qui sont dûment autorisés et membres de l'équipe qui établit et approuve le protocole de l'étude de validation. Ces employés devraient posséder l'expérience, la qualification et les compétences nécessaires pour comprendre l'étude et ses répercussions.

16.3 La responsabilité globale du processus d'approbation incombe à la personne détenant le rang le plus élevé au sein de l'équipe de l'étude de validation et à la personne détenant le rang le plus élevé au service d'assurance de la qualité dans l'organisation.

17 DOCUMENTATION

17.1 Tous les documents devraient être signés et datés. Seules les signatures autorisées devraient être acceptées.

17.2 On devrait conserver les méthodes d'étalonnage de l'équipement et tenir des registres de cette opération.

17.3 On devrait tenir un registre des produits traités au cours de chaque cycle de stérilisation.

17.4 La date et l'heure de début et de fin de cycle devraient être consignées.

17.5 Pour chaque lot traité, on doit conserver un registre lisible des valeurs physiques obtenues au cours du cycle de stérilisation, p. ex. les facteurs de régulation du gaz, la température, la pression, l'humidité. Ces résultats doivent être examinés, signés et datés de manière à confirmer qu'ils sont à l'intérieur des normes précisées au départ.

17.6 Le fonctionnement du stérilisateur devrait obéir au principe de «permis de fonctionnement».

17.7 Aucun produit étiqueté comme étant stérile ne devra être distribué avant que les procédés réglementaires de contrôle microbiologique n'aient donné les résultats satisfaisants et été approuvés par le microbiologiste.

17.8 Les registres sur les lots de fabrication devraient inclure les comptes rendus de la stérilisation et les données microbiologiques connexes ou une mention de ces résultats. On devrait conserver des copies lisibles de l'enregistrement original des variables du cycle.

17.9 Les registres sur les lots de fabrication doivent contenir une déclaration datée et signée selon laquelle le lot a été approuvé ou rejeté.

17.10 Aux fins de l'inspection par l'inspecteur du Programme des médicaments et de la présentation au Programme des médicaments pour une évaluation avant commercialisation, il devrait y avoir :

a) un résumé du protocole suivi qui indiquera :

- la démarche utilisée
- la justification de cette démarche
- la description de toute modification apportée à l'équipement
- la description de toute modification apportée au protocole à la lumière des résultats obtenus

- b) une documentation du procédé qui indiquera :
 - la mise au point du procédé
 - la conformité du produit ou du conditionnement
 - les paramètres finaux du procédé
 - les détails concernant les expositions partielles
 - les détails concernant les configurations des charges partielles
 - les détails concernant les configurations des charges complètes
 - la justification des décisions relatives au «pire cas»

- c) des données microbiologiques, y compris :
 - des études de charge microbienne, notamment la détermination des valeurs de «D»
 - des études sur les bio-indicateurs, y compris le choix des emplacements
 - des essais sur la stérilité des produits
 - la validation des méthodes microbiologiques

18 AUTRES PROCÉDÉS DE STÉRILISATION AU GAZ

- 18.1 D'autres procédés de stérilisation chimique au gaz sont utilisés, notamment la stérilisation :
 - à la vapeur de formaldéhyde à basse température
 - à l'ozone
 - au peroxyde d'hydrogène en phase vapeur

- 18.2 Les exigences de validation pour ces procédés sont similaires à celles des procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène; par conséquent, l'information contenue dans ce guide peut s'appliquer également à la validation de ces procédés.

- 18.3 Aucun des procédés de stérilisation au gaz énumérés ci-dessus n'ont été autant utilisés que le procédé à l'oxyde d'éthylène et, dans de nombreux cas, leur usage peut être considéré comme expérimental.

Membres du comité BPF

Name	Title / Office / Bureau	Location
Riaz Akhtar	Inspecteur des médicaments, Région l'Atlantique, BCAL*	Moncton, N.B.
Benoit Binette, Sec.	Inspecteur des médicaments, Région du Québec, BCAL	Longueuil, Qué.
Jack Basarke	Responsable de sujet des accords de reconnaissance mutuelle, BCAL	Scarborough, Ont.
Lauraine Begin	Officier, Bureau de la Politique et de la Coordination	Ottawa, Ont.
Sheila Welock	Inspecteur des médicaments, Région de l'ouest, BCAL	Burnaby, C.B.
Tom Barker	Chef, Unité de l'inspection, Région de l'Ontario, BCAL	Scarborough, Ont.
Raymond Giroux	Inspecteur des médicaments, Région du Québec, BCAL	Longueuil, Qué.
Jean Saint-Pierre	Agent de conformité, OCPC, BCAL	Ottawa, Ont.
Sultan Ghani	Gestionnaire, Division de la qualité pharmaceutique, BÉP**	Ottawa, Ont.
Daryl Krepps	Conseillère sénior en réglementation, BPBR***	Ottawa, Ont.
Randy Stephanchew	Spécialiste de BPF, Région du centre, BCAL	Winnipeg, Man
France Dansereau, Chef	Chef, Unité des BPF, OCPC, BCAL	Ottawa, Ont.
Stephane Taillefer	Agent de conformité, OCPC, BCAL	Longueuil, Qué.

- * Bureau de la conformité et d'application de la loi maintenant Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA).
- ** Bureau de l'évaluation pharmaceutique fait maintenant partie de la Direction des produits thérapeutiques (DPT).
- *** Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques maintenant la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).
- **** Office de la conformité, planification et coordination maintenant Centre national de coordination (CNC).

Nous désirons souligner la contribution au sous-comité de validation au contenu de ce document. Les membres de ce sous-comité étaient: Sultan Ghani, Yolande Larose, Jack Basarke, Raymond Giroux et Taras Gedz.

Nous désirons également souligner la contribution spéciale de Jean Saint Pierre, Stéphane Taillefer, Tania Lefebvre et Peggy Duarte pour la révision de la version française, la mise en page et la correction des épreuves des versions françaises et anglaises de ce document.