Santé Canada Health Canada

Guide de validation des procédés de stérilisation terminale des drogues (GUI-0074)

GUI-0074

12 novembre 2024

Canada

Date de publication : 12 novembre 2024

Date d'entrée en vigueur : 12 novembre 2024

Édition: 1

Remplace : Validation de procédés : Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques (GUI-0007) (15 mars 2002)
Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques (GUI-0009) (19 mars 2002)
Validation de procédés : Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques (GUI-0010) (14 mars 2002)

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

Also available in English under the title: Guide to validation of terminal sterilization process of drugs (GUI-0074)

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Téléphone : 613 957-2991
Numéro sans frais : 1 866 225-0709
Télécopieur : 613 941-5366
Téléimprimeur : 1 800 465-7735
Courriel : publications-publicationsc@hc-sc.gc.ca

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

Date de publication : novembre 2024

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

Cat. : H139-5/2024F-PDF
ISBN : 978-0-660-73286-2
Pub. : 240500

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

Table des matières

Table des matières 3

Objet 4

Champ d'application 4

Introduction 4

Remarque sur les documents d'orientation en général 5

Principes 6

1. Approche axée sur le cycle de vie 8

2. Phase 1, conception du procédé 9

3. Phase 2, qualification de performance du procédé 13

4. Validation du procédé, stérilisation par chaleur humide 18

5. Validation du procédé, stérilisation par rayonnement ionisant 24

6. Validation du procédé, stérilisation à l'oxyde d'éthylène 30

7. Phase 3, vérification continue du procédé 36

Glossaire 39

Références 48

Objet

Le présent guide a été conçu pour les fabricants de drogues stériles. Il fournit des lignes directrices sur la manière d'établir l'efficacité scientifique des procédés de stérilisation terminale.

Le présent guide vous aidera à comprendre le titre 2 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues (le Règlement), qui porte sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF), et à vous y conformer. Ce guide porte principalement sur les exigences relatives :

- au contrôle de la fabrication (articles C.02.011 à C.02.012)
- au service du contrôle de la qualité (articles C.02.013 à C.02.015)
- aux produits stériles (article C.02.029)

Ce guide doit être lu en même temps que les versions à jour des documents d'orientation suivants :

- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)
- Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)

Champ d'application

Ce guide vous aidera à valider la stérilisation terminale des drogues, soit les drogues pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et vétérinaires. La stérilisation terminale des drogues consiste à stériliser des drogues qui se trouvent dans leur contenant final.

Les principes énoncés dans le présent document peuvent être étendus à la stérilisation des matières premières, des produits en vrac, des drogues semi-finies et du matériel d'emballage.

Pour obtenir les définitions des termes utilisés dans ce guide, consultez le glossaire.

Introduction

Ces lignes directrices expliquent les exigences relatives à la validation de la stérilisation terminale des drogues. Santé Canada a élaboré les lignes directrices en consultation avec les intervenants.

Les lignes directrices sont rédigées en fonction des normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Remarque : Ce document remplace les guides de stérilisation suivants :

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

Veuillez consulter les documents suivants pour obtenir de plus amples renseignements :

- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)
  - directives générales sur la qualification et la validation des procédés de fabrication, des installations, de l'équipement, des services publics et des méthodes d'analyse durant tout le cycle de vie des drogues.
- Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes, Annex 15: Qualification et validation (PE 009-17 (annexes)) (en anglais seulement) du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)
  - directives générales sur la qualification et la validation
- Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)
  - directives sur la fabrication de produits stériles et la validation de la technologie de formage-remplissage-scellage et du traitement aseptique
- Annexe 11 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication : systèmes informatisés (GUI-0050)
  - Exigences relatives aux BPF pour les systèmes informatisés

Remarque sur les documents d'orientation en général

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

Santé Canada inspecte les établissements afin d'évaluer leur conformité avec la Loi sur les aliments et drogues (la Loi) et les règlements connexes. Nos inspecteurs utiliseront ce document comme guide pour évaluer votre conformité avec les exigences des BPF pour la validation des procédés de stérilisation terminale.

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

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

Principes

Il faut noter ce qui suit :

Stérilisation :

- Procédé conçu, validé et contrôlé de manière appropriée qui inactive ou élimine les microorganismes viables dans un produit jusqu'à ce que la stérilité soit obtenue (Agence européenne des médicaments).
- Procédé validé qui est utilisé pour obtenir un produit exempt de microorganismes viables (ISO).

Dans un procédé de stérilisation, la nature de l'inactivation microbienne est exponentielle et, par conséquent, la survie d'un microorganisme sur un article individuel peut être exprimée en termes de probabilité. Bien que cette probabilité puisse être réduite à un nombre très faible, elle ne peut jamais être réduite à zéro.

Stérilisation terminale :

- Application d'un agent stérilisant létal sur un produit fini dans un contenant scellé pour atteindre un niveau d'assurance de stérilité (NAS) prédéterminé de 10^{-6} ou plus
    - en d'autres termes, la probabilité théorique qu'un seul microorganisme viable soit présent sur ou dans une unité stérilisée est égale ou inférieure à 1×10^{-6} (1 sur un million) (PIC/S)
- Procédé par lequel le produit est stérilisé dans son système de barrière stérile (ISO)

La stérilisation terminale est la méthode privilégiée lors de la fabrication de produits stériles. Elle offre une meilleure assurance de stérilité que la stérilisation pendant la fabrication du produit.

Pour une approche de stérilisation donnée, la probabilité de survie des microorganismes est déterminée par :

- le nombre et la résistance des microorganismes
- l'environnement dans lequel les organismes existent pendant le traitement

Il est important de surveiller et d'évaluer la capacité de résistance et la quantité d'organismes présents pour s'assurer que les paramètres de stérilisation terminale continuent de fournir le niveau d'assurance de stérilité (NAS) maximal requis.

L'ISO/TS 19930 décrit les éléments d'un système de gestion de la qualité. Ces éléments sont appliqués pour permettre la sélection appropriée d'un NAS pour un

produit de soins de santé à usage unique soumis à une stérilisation terminale qui est incapable de résister à un traitement permettant d'obtenir un NAS maximal de 10^{-6}.

Dans ce document, on présume que le lecteur possède une bonne connaissance des applications, des limites et des effets des méthodes de stérilisation terminale suivantes qui sont abordées dans ce guide :

- Chaleur humide
- Rayonnement ionisant
- Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OE)

D'autres technologies, comme la chaleur sèche et les technologies gazeuses de remplacement, ne sont pas visées par le présent document.

1. Approche axée sur le cycle de vie

L'approche axée sur le cycle de vie s'applique à la validation des procédés de stérilisation terminale. Cette approche est décrite dans le Guide sur la validation : drogues et activités de soutien (GUI-0029).

Le cycle de vie de la validation comprend les 3 phases suivantes :

- Phase 1, conception du procédé
- Phase 2, qualification de performance du procédé
- Phase 3, vérification continue du procédé

La validation n'est pas une étude unique. Elle représente les connaissances cumulatives acquises au cours du développement et de la fabrication du produit. La validation du procédé devrait intégrer une approche axée sur le cycle de vie, notamment :

- le développement de produits et de procédés
- la qualification du procédé de fabrication commerciale
- le maintien du procédé dans un état de contrôle pendant la production commerciale de routine

Veillez à ce qu'un système efficace de gestion des risques liés à la qualité soit intégré à tous les aspects du cycle de vie du produit. L'objectif devrait être de réduire au minimum la contamination microbienne et de garantir la qualité des drogues stériles fabriquées.

2. Phase 1, conception du procédé

L'une des principales préoccupations au cours de cette étape est de s'assurer que le procédé de stérilisation et les sources potentielles de variabilité sont bien compris et contrôlés. Cette page présente les considérations générales applicables à toutes les méthodes de stérilisation terminale.

Considérations générales

Lorsque vous concevez un processus de stérilisation, vous devez viser à contrôler la charge microbienne préstérilisation à un niveau adéquat.

Le niveau de la qualité microbienne doit d'abord être soigneusement évalué pour pouvoir appliquer le procédé de stérilisation terminale de façon adéquate. Il est donc important de comprendre la qualité microbienne de tous les matériaux, par exemple :

- les matières premières
- les matériaux en vrac
- le matériel d'emballage
- les composantes du procédé, comme :
    - les drogues en cours de fabrication et produits finis

La réduction de la charge microbienne de ces matériaux entraîne un procédé de stérilisation terminale plus efficace.

1. Vous devez :

    a. établir la définition du produit à stériliser (en matière de propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques, d'emballage, de configuration de chargement et de qualité microbiologique) avant la validation
        - réaliser des études pour déterminer la charge microbienne des matériaux devant être stérilisés
        - dans le cas des produits qui favorisent la croissance de microorganismes, inclure dans les études l'impact des temps d'arrêt des procédés ainsi que des cycles de stérilisation partiels ou interrompus sur la charge microbienne

    b. établir une définition du procédé, qui consiste à fixer les conditions de stérilisation maximales et minimales pour le processus de stérilisation d'un produit défini
        - réaliser des études pour déterminer la charge microbienne des matériaux devant être stérilisés
        - pour les produits qui favorisent la croissance de microorganismes, évaluer l'impact des temps d'arrêt ainsi que du procédé de stérilisation partiel ou interrompu sur la charge microbienne

    c. déterminer le niveau d'assurance de stérilité (NAS) requis

d. évaluer la compatibilité du procédé de stérilisation avec le matériel à stériliser
    - veiller à ce que l'emballage primaire et secondaire puisse tolérer les paramètres du procédé de stérilisation tout en conservant l'intégrité du produit ou du matériel et de l'emballage ou du contenant pour la durée de vie prévue du produit ou du matériel
    - pour les protocoles d'essai, tenir compte des tolérances maximales pour les expositions répétées auxquelles le produit peut résister
e. suivre des procédures efficaces et validées de nettoyage et de désinfection des locaux et de l'équipement afin de réduire le risque de contamination
    - Contrôler, surveiller de façon routinière et consigner la charge microbienne, afin d'assurer que la qualité microbiologique du produit ou du matériel soumis à la stérilisation est contrôlée et ne compromet pas l'efficacité du procédé de stérilisation.

Remarque : L'évaluation des risques devrait être utilisée pour déterminer la charge de travail au stade du développement ou de la préqualification. Veillez à bien évaluer et comprendre l'impact du procédé de stérilisation sur la drogue, y compris sa stabilité.

Développement du procédé de stérilisation

Il existe 2 approches pour établir les paramètres du procédé de stérilisation :

1. Méthode de surdestruction : Elle est utilisée lorsque le produit ou le matériel peut supporter une exposition prolongée au procédé de stérilisation sans que cela nuise à sa qualité au cours de sa durée de vie.
    - La stérilisation est effectuée en prolongeant le temps d'exposition plus longtemps que nécessaire, de manière à détruire la charge microbienne présente dans ou sur le matériel stérilisé.
    - Un procédé de stérilisation par la chaleur humide ou à l'oxyde d'éthylène (OE) conçu selon l'approche de la surdestruction est un processus qui est suffisant pour fournir une réduction d'au moins 12 log des microorganismes avec une valeur D minimale spécifiée.
    - Pour la chaleur humide, la valeur D doit être d'au moins 1 minute à 121 °C.

2. Approche de la charge microbienne de l'indicateur biologique (IB) propre au produit ou combinée : Utiliser pour les produits susceptibles d'être affectés par le processus de stérilisation.
    - Pour la stérilisation par la chaleur humide et à l'OE, le procédé de stérilisation terminale est validé de façon à atteindre la destruction de la charge microbienne préstérilisation à un niveau de 10^0, avec un facteur de sécurité minimum correspondant à une réduction supplémentaire de 6 log ($1x10^{-6}$).
    - La probabilité qu'une unité quelconque soit contaminée n'est pas supérieure à 1 sur un million (niveau d'assurance de stérilité généralement considéré comme acceptable).

- On détermine la probabilité de survie à l'aide d'une courbe semi-logarithmique illustrant la mortalité microbienne, où un tracé du log du nombre de survivants en fonction du temps dans des conditions d'exposition fixes donne une ligne droite. La partie linéaire de la courbe est extrapolée pour projeter les exigences relatives au procédé (temps d'exposition ou dose) pour différents niveaux de survie inférieurs à 10^0 (incluant 10^{-6} pour satisfaire aux exigences en matière d'assurance de stérilité).
- La létalité minimale requise du procédé utilisé dans la méthode de la probabilité de survie est déterminée par :
    - le nombre de microorganismes (charge microbienne) présents dans un produit donné
    - le niveau d'assurance de stérilité (NAS) requis
    - la résistance des microorganismes à la méthode de stérilisation

Valeurs F_0 et D

La valeur **F_0** est le temps en minutes (équivalent au temps à 121 °C) auquel une unité a été exposée pendant un procédé de stérilisation. Une méthode de calcul du F_0 consiste à intégrer la durée d'exposition de l'unité à la chaleur en termes de temps équivalent à 121 °C.

La **valeur D** est le temps, exprimé en minutes, nécessaire pour obtenir une réduction de 90 % (ou de la valeur d'un log) d'une population microbienne dans des conditions d'essai données (par exemple, température fixe, espèce unique, milieu déterminé). Lorsque des produits thermolabiles ne peuvent pas résister à un traitement thermique excessif, il est possible de procéder à des études de la valeur D d'isolats du produit afin de déterminer le facteur de létalité (F_0) minimal qui fournira une assurance de stérilisation acceptable.

La valeur F_0 minimale exigée par un procédé peut être rapportée à la valeur D de la charge microbienne au moyen de l'équation suivante :

$$D_{121} \times (\log A - \log B)$$

où :

- D_{121} est égal au temps requis à 121 °C pour obtenir une réduction de 90 % de la population des organismes les plus thermorésistants dans l'unité.
- « A » est le dénombrement microbien par contenant.
- « B » est la probabilité de survie maximale acceptable (1×10^{-6} pour les formes posologiques de produits pharmaceutiques).

Les études de laboratoire qui déterminent le nombre et la résistance des microorganismes pour un produit (charge microbienne) servent à calculer la valeur F_0 minimale requise pour la stérilisation.

Une méthode plus conservatrice consisterait à utiliser la valeur D d'un organisme sporulé hautement thermorésistant pour la charge microbienne du produit.

3. Phase 2, qualification de performance du procédé

Assurez-vous que la qualification de performance (QP) montre que le procédé peut être reproduit. La QP devrait comprendre des essais réussis consécutifs (lorsque des critères d'acceptation spécifiés sont respectés pour l'ensemble de la charge pendant la durée de la spécification du procédé de routine proposée). Déterminez le nombre d'essais requis au moyen d'une approche de gestion des risques liés à la qualité.

Les charges utilisées pour la QP devraient représenter les produits régulièrement stérilisés, y compris les charges de routine les plus difficiles.

Équipement

1. Assurez-vous que :

   a. la plage de mesure, la résolution, la précision, la reproductibilité et le temps de réponse de tous les dispositifs de contrôle, de surveillance et d'enregistrement peuvent démontrer que les conditions définies pour le procédé sont respectées
   b. toute défaillance de la fonction de contrôle ne compromettra pas l'enregistrement des paramètres du procédé et ne fera pas paraître efficace un procédé qui en réalité ne l'est pas (fonction de sécurité intégrée)

   c. les étalons servant à l'étalonnage se conforment à une norme adéquate
      - documenter et conserver les registres de l'étalonnage des appareils
   d. l'équipement de mesure est correctement étalonné et qualifié
      - cela comprend tous les équipements de mesure utilisé dans les méthodes analytiques et la mesure des paramètres de procédé pour le fonctionnement du procédé de stérilisation

Remarque : Les instruments de contrôle devraient être indépendants des instruments de surveillance et des graphiques d'enregistrement.

Remarque : Avant de réaliser une étude de validation, vous devez vous assurer que l'équipement est correctement qualifié pour l'utilisation prévue. De plus amples renseignements sur la qualification de l'équipement sont disponibles dans le Guide sur la validation : drogues et activités de soutien (GUI-0029).

Indicateurs de stérilisation

Étiquetez clairement chaque panier, plateau ou autre support et indiquez s'il a été stérilisé ou non. Vous pouvez utiliser des indicateurs physiques/chimiques ou un système électronique validé de suivi et de traçabilité des produits pour distinguer les produits stérilisés de ceux qui ne le sont pas. Ces dispositifs indiquent l'exposition à certaines conditions de stérilisation par un changement visible, mais n'indiquent pas si la charge est stérile.

1. Vous devez :
    a. utiliser des indicateurs de stérilisation étalonnés ou des dosimètres dans le cadre des études de validation et de requalification, s'il y a lieu
        i. confirmer que le certificat du fournisseur indique que les critères de performance ont été respectés avant l'utilisation de l'indicateur de stérilisation dans les études de validation
        ii. veiller à ce que les indicateurs de stérilisation soient entreposés et utilisés de façon appropriée avant leur expiration
        iii. veiller à ce que des procédures de test écrites et détaillées et des dossiers de résultats des tests soient disponibles
    b. vous assurer que des données démontrant une réponse prédéterminée adéquate au temps et à l'exposition pour les indicateurs physiques et chimiques sont disponibles
    c. tester les indicateurs biologiques (IB) en ce qui concerne la viabilité et la quantification de l'organisme utilisé pour l'épreuve dans le cas des indicateurs commerciaux
        - tester les IB préparés à l'interne pour la valeur D, la valeur Z (chaleur humide seulement) et le temps de survie/destruction
    d. vous assurer que vous disposez d'un certificat d'analyse pour chaque lot d'IB commerciaux (indiquant la population, l'expiration, la valeur D et la valeur Z (chaleur humide seulement) du lot)
        - La quantification est acceptable si le dénombrement des IB fourni par le fournisseur a été qualifié et confirmé périodiquement, conformément à des procédures écrites.
    e. au moment de qualifier des IB commerciaux ou internes, vous assurer de choisir le milieu (comme le pH, les électrolytes, les glucides) et les supports d'échantillon (comme la suspension dans des ampoules, des bandelettes de papier, des produits inoculés et l'inoculation sur des supports solides) sur la base des recommandations du fournisseur d'IB
        - assurez-vous qu'ils sont conformes au matériel utilisé pour valider le processus de stérilisation terminale

Remarque : Les indicateurs de stérilisation ne doivent pas être utilisés dans les procédés de stérilisation par rayonnement ni pour les qualifications, à l'exception des dosimètres. Ne les utilisez pas comme substituts à un processus d'assurance de la qualité validé qui suit et libère le produit en fonction de mesures paramétriques ou dosimétriques appropriées.

Qualification de la performance microbienne

Études sur la réduction de la charge microbienne pour la stérilisation par la chaleur humide et à l'oxyde d'éthylène

Les études sur la réduction de la charge microbienne visent à démontrer que les procédés de stérilisation réduiront efficacement les concentrations microbiennes aux niveaux d'assurance de stérilité requis. Ces études sont requises à la :

- phase 1
  - pour établir un procédé et s'assurer qu'il est fiable et efficace
- phase 2
  - pour démontrer que le procédé de stérilisation terminale peut constamment satisfaire aux exigences

1. Vous devriez :

   a. tenir compte du profil de la charge microbienne sur plusieurs lots du produit ou matériel fabriqués à différents moments de l'année, au moment de déterminer la charge microbienne qui sera utilisée pour l'étude
      - tenir compte du type et de la résistance du microorganisme survivant récupéré (cela vous permettra de saisir les changements saisonniers éventuels)

   b. mettre en œuvre une épreuve de la charge microbienne du pire cas en utilisant un organisme approprié décrit au tableau 1 ou un autre organisme constituant un IB qui démontre une valeur D supérieure à la charge microbienne du produit
      - dans tous les autres cas, utiliser le microorganisme ayant la valeur D la plus élevée dans la population naturelle (déterminée par échantillonnage de l'environnement) et fournir une justification scientifique de votre choix

   c. évaluer le procédé de stérilisation en introduisant une quantité connue de microorganismes de mise à l'épreuve (par exemple, indicateur biologique ou charge microbienne du produit) dont la valeur D est préétablie et en mesurant le niveau de réduction au fil du temps
      - confirmer que le procédé de stérilisation résultera en une probabilité de survie de moins de 1 sur 10^6 dans tous les cas

Remarque : La valeur D de l'organisme choisi doit être évaluée en même temps que le matériel à stériliser et sa formulation. Cela s'explique par le fait que la résistance du microorganisme peut changer en fonction de paramètres tels que le pH.

Pour en savoir plus, consultez la section sur les valeurs F_0 et D.

Tableau 1 : Organismes pour les épreuves biologiques

Méthode de stérilisation	Organisme recommandé
Chaleur humide	*Geobacillus stearothermophilus*
Oxyde d'éthylène	*Bacillus atrophaeus*

Remarque : Actuellement, l'utilisation de prions (protéines infectieuses) n'est pas recommandée pour valider les cycles de stérilisation par la chaleur humide. La détection et la quantification des prions, fondées sur des modèles animaux, sont

complexes. De plus, ces protéines peuvent résister à la stérilisation par la chaleur humide. Elles pourraient présenter un danger si elles se propagent accidentellement dans une usine de fabrication.

2. Vous devriez :

a. exécuter des contrôles positifs pour chaque indicateur biologique testé avec chaque charge afin de vérifier la viabilité de l'organisme de mise à l'épreuve et de s'assurer que des microorganismes viables peuvent être détectés par la méthode de récupération
b. définir l'emplacement des charges microbiennes
    i. Elles devraient être placées le plus près possible des emplacements de stérilisation les plus défavorables et à côté de tous les capteurs (si l'épreuve est faite seule avec les études portant sur la distribution et la pénétration, voir la section Validation du procédé, stérilisation par chaleur humide).
    ii. Dans la mesure du possible, elles devraient être placées dans des contenants ou dans des dispositifs d'épreuve de procédé (DEP) permettant de reproduire les conditions de traitement désirées.
c. déterminer le nombre de cycles pour chaque configuration de charge évaluée en fonction d'une évaluation des risques documentée et de la connaissance du procédé et des opérations
    - La méthode des extrêmes pourrait être applicable aux charges intermédiaires.
d. mener des études de robustesse en modifiant une ou plusieurs des variables du procédé (comme la température ou l'humidité) et les comparer aux valeurs prédéterminées utilisées pour une stérilisation de routine (inférieures ou aux niveaux minimaux spécifiés pour un contrôle de routine)
e. documenter et conserver des dossiers sur les études de réduction de la charge microbienne, incluant :
    i. l'emplacement de la charge microbienne
    ii. le type et le nom de l'organisme
    iii. la valeur D
    iv. le niveau de charge
    v. le numéro de lot
    vi. l'emplacement
    vii. les résultats de croissance

Interruptions du procédé de stérilisation

1. Vous devrez peut-être interrompre le procédé de stérilisation pour des raisons mécaniques, de sécurité ou opérationnelles. Dans le cas de produits ou matériaux qui peuvent engendrer une croissance microbienne, déterminez l'impact de telles interruptions et la durée maximale autorisée pour une interruption.

2. Des procédures appropriées doivent être en place pour diriger l'opérateur vers la personne à contacter si le procédé de stérilisation est interrompu ou retardé à un moment donné. Toute interruption de procédé nécessite une enquête.

3. Évaluer l’impact potentiel de l’interruption du procédé sur l’efficacité du cycle de stérilisation et la fonctionnalité du produit/de l’emballage. S’assurer que des données sont disponibles pour appuyer la décision de reprendre un procédé de stérilisation qui a été interrompu.

4. Validation du procédé, stérilisation par chaleur humide

La stérilisation par la chaleur humide est largement utilisée pour les produits à base d'eau. Elle n'est pas utilisée dans les cas où cette méthode entraînerait une dégradation du produit, du matériel ou de l'emballage. Vous devez évaluer et consigner minutieusement tous les cas de dégradation.

Définition du produit ou du matériel

1. Vous devriez décrire :

   a. le matériel et le système d'emballage à stériliser (par exemple, les dimensions, le volume de remplissage ou l'emballage primaire)
   b. le dispositif d'épreuve de procédé (DEP)

Remarque : Lorsque les paramètres du procédé sont définis par une méthode basée sur la charge microbienne, une estimation de la charge microbienne doit être incluse.

Spécifications des agents stérilisants

1. Votre spécification pour un procédé de stérilisation par la chaleur humide doit comprendre, au minimum :

   a. les exigences relatives à la pureté et à la qualité de la vapeur (procédés à vapeur saturée seulement)
   b. les exigences relatives à la sécheresse, à la surchauffe, à la saturation et aux gaz non condensables (procédés à vapeur saturés seulement)
   c. les contaminants (y compris les additifs), qui ne devraient pas être présents à un niveau pouvant causer la contamination du produit ou de l'équipement

Définition du procédé de stérilisation

1. Spécifiez le procédé de stérilisation que vous utilisez. Cela devrait comprendre des descriptions :

   a. du ou des autoclaves utilisés pour la stérilisation de la production, y compris le fabricant et le modèle
   b. du cycle de fonctionnement ou de la présentation graphique
   c. du dispositif de surveillance, de son emplacement et de son interprétation des résultats (s'il est utilisé pour vérifier la livraison d'un procédé de stérilisation spécifié)
   d. du temps de retenue et des températures minimales et maximales (et leurs emplacements) mesurés pendant ce temps dans une chambre de stérilisation vide

La définition du procédé devrait également inclure :

e. la létalité minimale du cycle atteinte tout au long de la charge de stérilisation
f. les paramètres du procédé et leurs tolérances
    - utiliser à la fois la pression et la température pour surveiller le procédé
    - mesurer les paramètres physiques du procédé pour confirmer la reproductibilité
g. l'emplacement du point de mesure de référence
h. la pression minimale et maximale dans la chambre de stérilisation
i. les gradients de pression à la baisse et à la hausse et leurs tolérances
j. la qualité et la pureté de l'eau ou de la vapeur
k. la quantité maximale de chaque contaminant présent dans tout liquide, tout gaz ou toute vapeur admis dans la chambre de stérilisation pour les configurations de produits non scellés ou lorsqu'il y a un contact potentiel avec la formulation du produit ou le circuit des fluides du produit
l. les exigences relatives au conditionnement du produit avant la stérilisation, le cas échéant
m. la configuration de la charge
n. les restrictions quant à la taille et à la masse de la charge
o. les charges de référence à utiliser pour évaluer l'efficacité du procédé de stérilisation
p. le cas échéant, l'emplacement et les critères d'acceptation pour les indicateurs biologiques (IB) et les indicateurs chimiques (tels que les sondes de pénétration de la chaleur et de distribution de la température)

Remarque : Emballez vos articles durs poreux et secs à stériliser (autres que les produits dans des contenants scellés) dans un matériau qui permet à l'air d'être évacué et à la vapeur de pénétrer. Le matériau devrait également empêcher la recontamination après la stérilisation.

Remarque : Toutes les parties de la charge devraient être en contact avec l'agent stérilisant à la température requise et pendant la durée requise. Tous les articles chargés devraient être secs lorsqu'ils sont retirés du stérilisateur. Procéder à une inspection visuelle pour confirmer que la charge est sèche (dans la mesure du possible). Vous pouvez également utiliser l'analyse gravimétrique pour la qualification ou l'acceptation du procédé de stérilisation.

Qualification de l'équipement

1. Votre spécification relative à l'équipement de stérilisation par la chaleur humide devrait inclure, au minimum :

a. une description des matériaux de construction
b. une description des dispositifs de contrôle, de surveillance et d'enregistrement
c. une description et l'état de validation des logiciels utilisés pour contrôler ou surveiller le procédé
d. l'emplacement, l'espace et l'environnement où l'équipement doit être installé

e. pour les procédés de stérilisation à la vapeur saturée, la pureté et la qualité de la vapeur (en particulier les exigences relatives à la sécheresse, à la surchauffe, à la saturation et aux gaz non condensables)
f. une description de tout autre gaz ou de l'eau utilisée dans le procédé et des moyens par lesquels ils sont transférés à la chambre

Exemples d'instruments nécessitant un étalonnage :

- Minuteries
- Thermocouples
- Indicateurs de niveau d'eau
- Débitmètres pour l'eau et la vapeur
- Enregistreurs et capteurs de température
- Moniteurs de conductivité pour l'eau de refroidissement
- Capteurs de pression pour la gaine et la pression de la chambre
- Thermomètres, y compris ceux de référence utilisés pour l'étalonnage des thermocouples et ceux destinés à la surveillance de la température dans la chambre

Remarque : La position des sondes de température utilisées pour contrôler ou enregistrer doit être déterminée pendant les études de distribution et de pénétration de la chaleur. Le cas échéant, les vérifier par rapport à une seconde sonde de température indépendante, située au même endroit.

Études de distribution de la température

Les études de distribution de la température aident à déterminer les variations de température dans la chambre de stérilisation. En vous appuyant sur une évaluation des risques, vous pouvez inclure une évaluation de la chambre vide et de la chambre chargée dans ces études.

Remarque : L'étendue des études de distribution de la température devrait être justifiée de façon appropriée et fondée sur une approche de gestion des risques.

1. Procéder à :

a. des études de distribution de la température selon des procédures écrites
    i. utilisez des capteurs ou sondes mesurant la température étalonnés avant et après l'utilisation
b. des essais de distribution de la température dans une chambre vide pendant la qualification de l'équipement
    i. déterminez le nombre d'essais en fonction des principes de gestion des risques liés à la qualité
    ii. des études devraient démontrer que l'uniformité de la température dans l'ensemble de la chambre vide est comprise dans les limites de variation de température établies dans le protocole de validation

Également :

c. Définissez les exigences d'uniformité de la température en fonction du type de stérilisateur et des paramètres de traitement spécifiques.
d. Utilisez plusieurs sondes de température à chaque cycle d'essai.
    i. Utilisez un enregistrement simultané des données mesurées par chaque sonde à des intervalles de temps spécifiés.
    ii. Cela vous permettra de déterminer les zones qui se réchauffent le plus lentement et le plus rapidement dans la chambre.
    iii. Prenez en note l'emplacement de chaque sonde.
    iv. Positionnez ces dernières afin de montrer la distribution de la température dans toute la chambre du stérilisateur.
e. Colligez les données des cycles d'essai aux conditions semblables s'il y a lieu afin d'établir le profil de température de la chambre.
f. Effectuez des études de distribution de la température dans la chambre chargée.
    i. Utilisez des configurations de charge maximale et minimale de façon à ce que celles-ci représentent diverses configurations de matériaux.
    ii. Placez plusieurs sondes de température dans la chambre, mais pas à l'intérieur des unités qui font partie de la charge (cela permettra de déterminer l'effet d'un profil de charge particulier sur la distribution de la température dans la chambre).
    iii. Effectuez les essais des cycles de stérilisation avec des contenants de diverses tailles.
    iv. Utilisez les paramètres de stérilisation spécifiés pour le procédé de production normal.
    v. Documentez la position de chaque sonde de température pour chaque cycle d'essai.
    vi. Déterminez et consignez les endroits qui se réchauffent le plus lentement ou les zones froides pour chaque essai.
    vii. Répétez les essais afin de déterminer si, pour une configuration de charge donnée, l'emplacement des zones froides est fixe ou variable.
        - Déterminez le nombre d'essais requis au moyen d'une approche de gestion des risques liés à la qualité.
    viii. Établissez et consignez un profil de distribution de la chaleur pour chaque configuration de charge de la chambre.
g. Évaluez chaque cycle d'essai effectué.
    i. Attestez la conformité des études réalisées avant de commencer les études de pénétration de la température.

Remarque : Vous devez démontrer que tous les essais d'un cycle de stérilisation répondent de façon constante aux critères spécifiés d'uniformité de température acceptable.

Études de pénétration de la chaleur

Les études de pénétration de la chaleur sont réalisées pour vérifier que la température ou l'historique de chaleur requis a été atteint pour l'ensemble de la charge lorsqu'elle est soumise au procédé de stérilisation par chaleur humide. Ces

études visent à garantir que l'unité la plus froide à l'intérieur d'une configuration de charge prédéfinie (notamment les charges minimale et maximale) sera constamment exposée à une chaleur létale suffisante (valeur F_0 minimale).

1. Vous devez :

   a. réaliser des études de pénétration de la chaleur conformément aux procédures écrites détaillées
      i. utiliser des sondes de mesure de la température étalonnées avant et après l'utilisation
      ii. vous assurer qu'un enregistrement simultané des données est disponible pour saisir la lecture de chaque sonde de température individuelle dans les intervalles de temps spécifiés
      iii. cela vous permettra de déterminer les unités qui se réchauffent le plus lentement et le plus rapidement dans la chambre
   b. tenir compte de certaines variables comme la taille, le modèle et le matériau du contenant, la viscosité de la solution et le volume de remplissage dans votre protocole de validation
      i. remplir le contenant au volume de remplissage maximal de la solution la plus lente à se réchauffer au cours d'un cycle spécifique
   c. envisager des études initiales de cartographie de la température des contenants, selon la taille du contenant
   d. réaliser des études de pénétration de la chaleur avec des configurations de charge maximale et minimale pour chaque cycle de stérilisation
      i. utiliser des paramètres de stérilisation ne dépassant pas ceux du procédé de production normal
   e. surveiller la chaleur livrée à la charge, y compris les articles qui se réchauffent le plus lentement, le cas échéant
      i. utiliser ces données pour évaluer l'atteinte des exigences relatives à la létalité minimale (valeur F_0)
   f. effectuer des cycles répétés pour vérifier que la valeur F_0 minimale souhaitée du procédé peut être obtenue de façon uniforme pour l'ensemble de la charge
      i. déterminer le nombre d'essais requis au moyen d'une approche de gestion des risques liés à la qualité
      ii. le procédé est considéré comme acceptable une fois l'uniformité de l'atteinte de la létalité minimale établie de manière adéquate

Remarque : Pour les concepts de stérilisation par la chaleur humide, consultez :

- ISO 17665 Stérilisation des produits de santé – Chaleur humide – Partie 1 : Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux

Études sur la réduction de la charge microbienne

Réaliser des études de réduction de la charge microbienne, s'il y a lieu (décrites à la Phase 2, qualification de performance du procédé).

Remarque : Vous pouvez effectuer les épreuves de charge microbienne en même temps que les études de distribution ou de pénétration.

5. Validation du procédé, stérilisation par rayonnement ionisant

Introduction

La stérilisation par rayonnement est utilisée principalement pour stériliser des produits et matériels thermosensibles. Toutefois, plusieurs matières, drogues et matériaux d'emballage sont également radiosensibles. Cette méthode n'est permise que si l'on a confirmé, avant son utilisation, l'absence d'effet néfaste sur le matériel ou le produit.

Le traitement par irradiation (dans le contexte de ce guide) signifie l'exposition d'un matériel ou d'un produit au rayonnement ionisant de façon contrôlée. Cela garantit qu'une dose de rayonnement prédéterminée est administrée au matériel ou au produit.

La présente section de ce guide couvre les procédés de rayonnement utilisant :

- le rayonnement gamma généré par le radionucléide ^{60}Co (cobalt-60) ou ^{137}Cs (césium 137)
- un faisceau provenant d'un générateur d'électrons
- un faisceau provenant d'un générateur de rayons X

Qualification et définition du produit ou du matériel

1. Un programme de qualification des produits ou matériaux démontre les effets du rayonnement ionisant sur le produit ou matériel. Le résultat le plus important de la qualification du produit est la détermination de sa dose maximale acceptable ($D_{max,acc}$).

2. La qualification de votre produit ou matériel doit tester le produit ou matériau à l'aide de la D_{maxT} considérée comme le pire cas de fonctionnalité du produit. Dans le pire des cas, la dose de qualification du produit ou matériel peut ne pas toujours être la dose la plus élevée (par exemple, effets de réticulation complexes).

Remarque : Avant de pouvoir déterminer la D_{maxT} pour un produit ou un matériel, vous devez déterminer si ces produits ou matériaux ou leurs composants ont reçu antérieurement un traitement par irradiation. Les effets des rayonnements étant cumulatifs, un traitement par irradiation antérieur aura un effet sur l'interprétation des essais de dose-effet.

La dose de rayonnement absorbée dépend des variations de la densité et de la configuration des produits ou matériaux et des emballages. Elle dépend du modèle de charge du produit ou matériel et des paramètres physiques de l'irradiateur (comme l'uniformité du champ de rayonnement ionisant produit par la source).

3. La D_{minP} est un troisième facteur. Le ratio entre la D_{maxP} et la D_{minP} est connu sous le nom de ratio D_{max}/D_{min} ou ratio d'uniformité de la dose (RUD). Ce ratio détermine si la plage de dose requise peut être fournie avec succès au produit avec la configuration actuelle.

Spécifications des agents stérilisants

Il existe des différences importantes entre les 3 technologies de rayonnement ionisant qui ont un effet sur la validation du procédé :

- Le rayonnement gamma délivre une dose spécifiée relativement lentement.
- Les générateurs de faisceaux d'électrons et les rayons X délivrent la même dose beaucoup plus rapidement.

Ainsi, vous devez valider chaque source de rayonnement séparément pour chaque produit ou matériel.

Avant d'adopter une autre source de rayonnement, vous devez évaluer les exigences de validation en fonction des effets potentiels sur le produit ou les matériaux (et de tout effet microbiologique).

1. Vous devez au minimum :

   a. définir le type de rayonnement à utiliser pour la stérilisation
   b. spécifier le niveau d'énergie du faisceau d'électrons pour les générateurs de faisceau d'électrons ou de rayons X
   c. évaluer le potentiel de radioactivité induite dans le produit ou le matériel (pour les électrons dont l'énergie est supérieure à 10 MeV ou les rayons X dont l'énergie est supérieure à 5 MeV)

Définition du procédé de stérilisation

1. Pour établir la dose maximale tolérée (D_{maxT}) :

   a. le produit ou matériel doit être représentatif de ce qui sera fabriqué normalement
   b. la source de rayonnement doit pouvoir fournir avec précision les doses requises

Établissement de la dose de stérilisation/justification de la dose

Trois méthodes de base sont utilisées pour établir une dose minimale de stérilisation par irradiation :

1. Méthode VDmax pour la justification de la dose :

- vérifie que la résistance au rayonnement de la charge microbienne du produit/matériel est inférieure à une population microbienne de résistance maximale correspondant à l'atteinte d'un niveau d'assurance de stérilité (NAS) de 10^{-6} à une dose de stérilisation sélectionnée de 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5 ou 35 kGy

2. Méthode 1 d'établissement de la dose :

- dépend de la vérification expérimentale que la résistance au rayonnement de la charge microbienne du produit/matériel est inférieure ou égale à la résistance d'une population microbienne présentant une distribution standard des résistances (DSR)
- la DSR précise la résistance des microorganismes en termes de valeurs D10 et la probabilité d'occurrence dans la population totale
- pour augmenter les niveaux de charge microbienne moyenne présentant la DSR, les doses nécessaires pour atteindre un NAS de 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5} et 10^{-6} sont calculées à l'aide de méthodes de calcul

3. Méthode 2 d'établissement de la dose :

- utilise la résistance au rayonnement de la charge microbienne naturelle du produit ou matériel
- des essais de stérilité sont effectués sur des échantillons qui ont été exposés à une série de doses progressives afin d'estimer la dose à laquelle on s'attend à ce qu'un échantillon sur 100 soit non stérile (NAS de 10^{-2})
- les microorganismes qui survivent à l'exposition d'une telle dose devraient avoir une valeur D10 plus homogène que la charge microbienne initiale
- à partir de l'expérience sur la dose supplémentaire, une estimation de cette valeur D10 est utilisée pour extrapoler les valeurs de NAS inférieures à 10^{-2} afin de déterminer la dose de stérilisation

Remarque : Les méthodes d'établissement de la dose utilisent la charge microbienne du produit et la résistance de cette charge microbienne pour adapter un traitement de radiothérapie spécifique à un produit spécifique.

Pour obtenir des lignes directrices sur le calcul de la charge microbienne, consultez :

- ISO 11137-2 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 2 : Établissement de la dose stérilisante

Pour obtenir des lignes directrices sur la stérilisation par irradiation, consultez :

- ISO 11137-1 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 1 : Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux
- ISO/TS 11137-4 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 4 : Recommandations sur le contrôle de processus (en anglais seulement)

- ISO/TS 13004 : Stérilisation des produits de soins de santé – Irradiation – Justification de la dose de stérilisation choisie : Méthode $VDmax^{DS}$
- ISO 11137-2 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 2 : Établissement de la dose stérilisante
- ISO 11137-3 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 3 : Directives relatives aux aspects dosimétriques de développement, la validation et le contrôle de routine

Qualification de l'équipement

1. Vos spécifications relatives à l'irradiateur devraient inclure au minimum :

   a. une description de l'irradiateur, de ses caractéristiques et de sa méthode de fonctionnement
   b. une description et l'état de validation du logiciel utilisé pour contrôler ou surveiller le procédé
   c. l'emplacement, l'espace et l'environnement où l'irradiateur doit être installé dans les locaux
   d. une description du système de convoyeurs, y compris son fonctionnement, sa construction et sa plage de vitesse
   e. les dimensions, les matériaux et la nature de la construction des conteneurs d'irradiation
   f. pour les irradiateurs gamma, le type de radionucléide et la géométrie de la source gamma
   g. pour les irradiateurs à rayons X, la dimension, les matériaux et la nature de la construction du convertisseur de rayons X
   h. pour le faisceau d'électrons et les irradiateurs à rayons X, les caractéristiques du faisceau (énergie des électrons, largeur et uniformité du balayage)

Les instruments nécessitant un étalonnage pour les technologies de traitement au faisceau d'électrons, aux rayons X et au rayonnement gamma comprennent les :

- minuteries
- enregistreurs
- dosimètres
- calorimètres
- jauges d'épaisseur
- spectrophotomètres

Études de répartition de la dose

Des études de répartition de la dose sont réalisées pour déterminer les positions correspondant aux D_{max} et D_{min} dans une charge de traitement par rapport à la source de rayonnement.

1. Vous devriez :

a. effectuer les études de dose conformément à des procédures écrites, à l'aide de dosimètres étalonnés et placés correctement
b. prendre en note l'emplacement de chaque dosimètre
    - les dosimètres doivent être placés pour capter les doses minimales et maximales
    - si vous utilisez une position de surveillance de référence, placez le dosimètre à la position de surveillance également
c. utiliser des dosimètres qui peuvent mesurer la dose sur toute la plage prévue
d. réunir les données de tous les essais en un profil de cartographie de dose pour chaque type de conteneur d'irradiation, chaque trajet de convoyeur du produit et chaque source d'irradiation
e. exécuter des études de répartition de la dose pour chaque configuration de charge et de format du produit ou matériel
    - placez également les produits dans des catégories de traitement/familles de densité, où les études de répartition de la dose seraient effectuées pour la catégorie de traitement/famille de densité, le cas échéant
f. évaluer chaque essai réalisé et certifier la conformité les études complétées

Remarque : Les études devraient prouver que les exigences d'uniformité de la dose qui figurent dans les spécifications du procédé sont constamment satisfaites. Pour que votre procédé soit validé, la constance opérationnelle de l'uniformité de la dose doit être démontrée.

Profils de chargement

1. La façon dont le produit ou la matière est présenté à la source de rayonnement est essentielle pour atteindre le ratio D_{max}/D_{min}, les doses et le NAS (niveau d'assurance de stérilité) souhaité. La façon dont le produit ou le matériel sera présenté à la source, incluant les diagrammes de chargement détaillés (s'il y a lieu), devrait être décrite dans les spécifications de traitement.

2. Les études de validation doivent confirmer que :

- le produit en position D_{min} recevra une dose égale ou supérieure à la D_{minP}
- le produit en position D_{max} recevra une dose ne dépassant pas la D_{maxP} pendant le traitement de routine

Si la surveillance de référence est utilisée, le dosimètre doit alors être placé dans la position de surveillance déterminée lors des études de répartition de la dose.

Contrôle de la température

1. Pour les produits et les matériaux sensibles à la température, les renseignements suivants devraient faire partie de la documentation de validation du procédé :

a. La plage de températures permises pour le produit à son arrivée dans l'établissement d'irradiation
b. La durée d'irradiation disponible avant que la température du produit n'atteigne le niveau maximal toléré

Remarque : Vous devrez peut-être refroidir le produit au cours du procédé d'irradiation. Les produits peuvent être irradiés sur de la glace humide ou sèche (si le produit tolère la température). Vous devez préciser comment cela est fait.

Des études spéciales sur la répartition de la dose peuvent être requises, car la réponse d'un dosimètre dépend de la température. Le refroidissement de la charge de stérilisation pendant la cartographie des doses altèrera la réponse des dosimètres. Vous devrez également utiliser un matériau de substitution pendant la cartographie des doses.

6. Validation du procédé, stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Introduction

L'oxyde d'éthylène (OE) est principalement utilisé pour stériliser les articles sensibles à la chaleur humide ou au rayonnement. L'OE est une substance toxique, inflammable et explosive qui est inscrite à l'annexe 1 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE).

Pour obtenir des lignes directrices sur les émissions d'OE, consultez :

- Lignes directrices pour la réduction des rejets d'oxyde d'éthylène provenant de la stérilisation

Les facteurs qui influencent la stérilisation à l'OE sont, entre autres, les suivants :

- Charge microbienne
- Température
- Densité de l'emballage
- Humidité relative
- Concentration de gaz d'OE
- Conditionnement des précycles
- Type d'emballage/de matériau
    - comprend les caractéristiques d'isolation des matériaux
- Profils de chargement du produit ou de l'emballage
- Temps d'exposition, de gazage et d'évacuation

Définition du produit ou du matériel

1. Vous devriez concevoir :

    a. le produit/matériel, l'emballage et le profil de chargement pour permettre l'évacuation de l'air et la pénétration de la chaleur, de l'humidité et de l'OE aux endroits les plus difficiles à stériliser
    b. le produit pour permettre l'évacuation de l'OE à la fin du procédé
    c. le produit ou matériel et l'emballage pour permettre la pénétration de l'OE, de la chaleur et de l'humidité

Par exemple, vous devriez éviter :

- d'utiliser des matériaux ou des configurations non perméables
- d'apposer des étiquettes ayant de grandes surfaces sur des matériaux perméables à l'air
- d'utiliser des insertions ou des supports en plastique ou en mousse
- d'appliquer des revêtements résistants à l'humidité
- d'utiliser des soupapes de surpression, des robinets d'arrêt, des collecteurs ou des espaces obstrués

    - cela comprend les contenants fermés (comme les flacons, les ampoules) qui limitent ou empêchent la pénétration de l'OE
- d'appliquer des agents de blanchiment contenant du chlore libre qui réagissent avec l'OE, le 2-chloroéthanol ou l'éthylèneglycol

d. Vous devez également tenir compte de la tolérance du produit ou du matériel aux températures requises.

Remarque : L'OE ne doit pas compromettre l'intégrité du produit ou du matériel (par exemple, en causant des craquelures, une séparation des phases ou une biocompatibilité).

Spécifications des agents stérilisants

1. Vous devriez :

a. utiliser un agent stérilisant défini (OE pur ou mélange de gaz) lors de la validation
b. spécifier les conditions d'entreposage et la durée de conservation de l'agent stérilisant
c. définir les résidus d'oxyde d'éthylène (OE) :
    i. déterminer les taux de dissipation des principaux résidus d'OE après avoir été soumis au cycle de stérilisation à l'OE
    ii. préciser les niveaux maximaux permis de résidus d'OE sur les médicaments (les limites doivent être fondées sur des études de sécurité et des normes internationales de sécurité publiées)
    iii. valider les méthodes d'analyse pour déterminer l'OE et le 2-chloroéthanol

Remarque : Vous pouvez utiliser l'OE seul (100 % pur) ou avec d'autres gaz (comme le dioxyde de carbone ou l'azote).

Paramètres de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

1. Surveiller les paramètres suivants :

a. Temps de maintien
b. Températures
c. Niveaux de vide/pression
d. Air ou azote servant à purger l'humidité
e. Concentration de vapeur et de gaz (le cas échéant)
f. Temps de transfert de la chambre de préconditionnement au stérilisateur

2. Lorsque vous concevez vos cycles de stérilisation à l'OE, tenez compte :

a. de la préparation des produits et des matériaux
b. de la fourniture des paramètres de stérilisation
c. du retrait des agents stérilisants résiduels

3. Inclure au moins ce qui suit dans les spécifications de stérilisation à l'OE :

a. Une définition des phases de préconditionnement, d'exposition et d'aération du cycle de stérilisation
b. Une description des paramètres du procédé et des tolérances applicables
    - inclure les variables du cycle : humidité, température, concentration d'OE, pression et temps
c. Une description des moyens utilisés pour surveiller, contrôler et consigner les variables du procédé et la façon dont tout le procédé de stérilisation est mené
d. Une description des conditions contrôlées permettant d'atteindre la température et l'humidité spécifiées pour le prétraitement du produit/matériel à l'intérieur de la charge

Remarques :

- Les résidus d'oxyde d'éthylène (OE) et de ses produits de réaction peuvent être dangereux. Le processus d'aération favorise leur désorption.
- La température, le temps de maintien, la circulation d'air forcée, les caractéristiques de la charge et le produit ou le matériel et les matériaux d'emballage ont un effet sur l'efficacité de l'aération.
- L'aération peut être effectuée à l'intérieur du stérilisateur ou dans une zone distincte, ou dans les deux.

Autres remarques :

- Humidité relative :
    - Le maintien d'une humidité appropriée dans la chambre de stérilisation accroît l'efficacité de la stérilisation à l'OE en augmentant la pénétration de l'OE à travers les parois des cellules des bactéries.
    - Une humidité relative d'environ 35 % est bénéfique pour la stérilisation à l'OE. Un taux d'humidité plus élevé peut entraîner la formation de condensation sur le produit, sur les parois de la chambre et sur les capteurs optiques d'OE. L'humidité relative inférieure à 30 % entraîne une stérilisation à l'OE moins efficace.
- Température :
    - L'efficacité du cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène s'accroît avec l'élévation de la température. La température dans la chambre doit être suffisamment élevée pour empêcher l'oxyde d'éthylène de se liquéfier.
- Concentration du gaz :
    - Quand la concentration d'oxyde d'éthylène est élevée, le procédé de stérilisation est plus efficace et le temps de maintien nécessaire est moindre.
- Diffusion :
    - Le temps de maintien requis diminue avec l'augmentation du taux de diffusion de l'OE de la chambre vers le produit inclus dans la charge. La

création d'un vide dans la chambre avant d'y introduire l'OE améliore la diffusion.

- Heure :
  - Une augmentation de la concentration et de la température du gaz peut réduire le temps nécessaire à la stérilisation.

L'humidité utilisée pour le préconditionnement et le conditionnement du produit ou du matériel devrait être générée par de la vapeur.

Conception des cycles de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Vous devriez définir le procédé pour appuyer la validité des paramètres du procédé et leurs tolérances (comme précisé dans vos spécifications du procédé de stérilisation).

Il existe 3 approches de base pour valider un cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OE) :

1. Demi-cycle de surdestruction :

Ce cycle est développé par la réalisation de 3 études consécutives entraînant l'inactivation totale des indicateurs biologiques (IB) pour confirmer la durée minimale d'exposition. Le temps d'exposition spécifié pour le procédé de stérilisation devrait être au moins le double de ce temps minimum. Un cycle fractionnel de courte durée à partir duquel les survivants de l'IB peuvent être récupérés devrait également être exécuté pour démontrer que la technique de récupération des IB exposés à l'OE est adéquate.

Calcul du cycle de surdestruction :

Ce cycle est développé en réalisant des expositions à l'OE échelonnées dans le temps ou des IB à l'échelle de la population exposée à l'OE, et ce, en maintenant tous les autres paramètres. Les expositions sublétales sont ensuite utilisées pour calculer le cycle afin d'assurer une réduction de 12 log. Une surveillance de routine de la charge microbienne devrait être effectuée par la suite.

2. Cycle fondé sur un indicateur biologique/la charge microbienne :

Ce cycle est utilisé lorsque la charge microbienne du produit ou du matériel avant le traitement à l'OE est relativement constante au fil du temps et moins résistante que l'IB. Pour ce procédé de stérilisation, la population microbienne servant aux épreuves doit être inférieure à 10^6 (mais pas inférieure à 10^3). *Bacillus atrophaeus* est couramment utilisé pour la stérilisation à l'OE en raison de sa résistance élevée. Les IB devraient être répartis à travers l'ensemble de la charge du produit et dans la même orientation. Il faudrait en placer aux endroits qui présentent la plus grande difficulté pour le cycle de stérilisation.

Remarque : Lorsque vous élaborez le cycle de stérilisation à l'OE et les études de validation, vous devez tester les IB dès que possible après l'exposition au cycle de stérilisation. L'inactivation microbienne se poursuit après la fin du cycle de stérilisation en raison de la présence de résidus d'OE.

3. Cycle fondé sur la charge microbienne absolue :

Ce cycle est utilisé lorsque la résistance de la charge microbienne du produit au procédé à l'OE est très élevée (la charge microbienne du produit est plus résistante que l'IB). Cela peut être causé par un certain nombre de facteurs, comme la configuration du produit ou du matériel, la quantité ou l'emplacement des microorganismes, ou la résistance intrinsèque de la charge microbienne.

Le cycle peut également être utilisé lorsque la résistance de la charge microbienne est très faible et relativement constante, permettant un cycle de stérilisation optimisé. Cette méthode exige des contrôles poussés de l'environnement de fabrication en plus d'une surveillance régulière de la charge microbienne du produit et des études de résistance.

L'élaboration du cycle comprend :

- l'exposition des échantillons représentatifs à des expositions progressives
- l'analyse des échantillons exposés pour la récupération des survivants
- la réalisation des dénombrements

Le produit représentatif est utilisé dans les études de développement du cycle à l'OE. Une courbe d'inactivation est établie pour la charge microbienne du produit afin de prévoir le temps d'exposition requis pour atteindre le niveau d'assurance de stérilité (NAS) souhaité.

Pour obtenir des conseils supplémentaires sur la stérilisation à l'OE, consultez :

- ISO 11135 : Stérilisation des produits de santé – Oxyde d'éthylène – Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux

Qualification de l'équipement

1. Votre spécification pour les équipements à l'OE devrait comprendre les équipements des 3 phases du processus de stérilisation :

- Préconditionnement
- Stérilisation
- Aération

2. Pour vos spécifications d'équipement à l'OE, incluez, au minimum :

a. une description de l'équipement

b. la composition de l'agent stérilisant et la façon dont il sera transféré à la chambre
c. une description des autres gaz utilisés dans le procédé et de la façon dont ils seront transférés à la chambre
d. la pureté et la qualité de la vapeur ou des gaz comprimés
e. une description des instruments utilisés pour surveiller, contrôler et consigner le procédé de stérilisation
    - inclure les caractéristiques et l'emplacement des capteurs
f. les dispositifs de sécurité pour le personnel et la protection de l'environnement
g. une description et l'état de validation du logiciel utilisé pour contrôler ou surveiller le procédé
h. une description des matériaux utilisés pour fabriquer l'équipement
i. l'emplacement, l'espace et l'environnement où l'équipement est installé

Exemples d'instruments nécessitant un étalonnage :

- Minuteries
- Balances
- Enregistreurs
- Analyseurs de gaz
- Thermocouples
- Capteurs de pression et d'humidité

7. Phase 3, vérification continue du procédé

Libération de routine

1. Vous devriez :

   a. approuver les dossiers de stérilisation dans le cadre de la procédure de libération des lots (ils devraient être disponibles pour chaque cycle de stérilisation)
   b. vous assurer que les dossiers sont examinés et approuvés par le personnel approprié et par le service du contrôle de la qualité

Pour en savoir plus sur le retraitement ou la reprise, consultez :

- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)

Pour des directives sur la libération en fonction de paramètres, consultez :

- Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres – Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S)

Résultats de la surveillance

1. Vous devriez :

   a. surveiller régulièrement le procédé de stérilisation et ses paramètres pour vous assurer que les conditions sont conformes à celles qui ont été établies
      - consigner ces résultats dans les dossiers de traitement
   b. prévoir l'entretien de l'équipement dans votre contrôle de routine
   c. effectuer l'entretien conjointement avec l'étalonnage

Remarque : Incluez dans le protocole de validation l'exigence et le respect de procédures efficaces et courantes de surveillance des procédés.

Vous devez également :

   d. documenter les épreuves biologiques liées à la stérilisation par chaleur humide et à l'oxyde d'éthylène effectuée dans le cadre de procédures de surveillance de procédés de routine
      - consigner dans vos dossiers l'emplacement, le nombre et le type d'épreuve ainsi que son numéro de lot, avec les résultats des analyses (s'il y a lieu)
   e. obtenir des échantillons de chaque lot (approche fondée sur la charge microbienne) ou périodiquement (approche de la surdestruction) d'une drogue pour effectuer les analyses courantes de la charge microbienne et pour obtenir des données

    - utiliser ces données pour définir les limites concernant les espèces et le nombre d'organismes, de façon à pouvoir documenter et contrôler les variations saisonnières ou opérationnelles
f. consigner les écarts par rapport aux conditions de traitement définies
    - mener une enquête et évaluer l'impact sur le produit et sur les objectifs du procédé
    - tenir compte des charges traitées précédemment, si votre requalification indique que le procédé n'est plus capable d'atteindre le NAS requis
g. effectuer une analyse des causes fondamentales des défaillances liées aux procédures, aux procédés ou à l'équipement de manière à ce que le risque pour le produit soit correctement compris et que des actions correctives et préventives appropriées soient mises en œuvre

Remarque : La stérilisation n'a pas été atteinte s'il y a une croissance de tout organisme de l'épreuve biologique après une stérilisation par la chaleur humide et à l'OE, incluant une évaluation documentée des contrôles de changement. Si cela se produit, vous devez évaluer les paramètres du procédé. Si vous ne trouvez pas d'erreur de traitement, vous devez considérer que le procédé de stérilisation est inacceptable.

Examen périodique et revalidation

1. Vous devriez :

a. examiner le procédé et l'historique des contrôles de changement à intervalles réguliers, au moins une fois par année, pour vous assurer que rien n'a changé par inadvertance et pour déterminer l'étendue de la requalification qui pourrait être nécessaire
    - la requalification physique et microbienne d'un procédé de stérilisation doit avoir lieu au moins une fois par année, conformément aux critères d'acceptation spécifiés et aux procédures documentées
b. effectuer un examen périodique/une requalification conformément à une procédure écrite
    - il faudrait énumérer l'information/les systèmes à examiner et les activités à effectuer
c. vous assurer que le personnel approprié et le service du contrôle de la qualité examinent et approuvent les dossiers de requalification

Système de gestion des changements

Un système efficace de gestion des changements devrait permettre d'évaluer, d'approuver, de mettre en œuvre et de documenter les changements liés aux systèmes de stérilisation ou aux produits. Veuillez inclure la documentation de tout test nécessaire pour vous assurer d'un état de contrôle qualifié.

1. Vous devriez :

a. utiliser des procédures de contrôle des changements pour autoriser au préalable les changements apportés à l'équipement, au système de stérilisation, aux paramètres de la stérilisation ou du procédé, à la configuration de la charge et/ou aux composants du produit, du matériel et de l'emballage
b. définir le produit ou le matériel avant d'introduire un produit, un emballage ou un profil de chargement nouveau ou modifié
    - par exemple, évaluer les changements apportés à l'emballage primaire ou secondaire, à l'emballage ou à la configuration du boîtier, à la composition du boîtier
    - ces changements peuvent avoir une incidence sur la stérilisation et nécessiteront des études supplémentaires
c. entreprendre une qualification de la performance microbienne lorsqu'il y a des changements dans l'équipement, les paramètres du procédé ou la charge microbienne (en fonction de la variation saisonnière ou de la surveillance régulière)
d. en ce qui concerne la stérilisation par la chaleur humide, tenir compte des études sur la distribution de la température, la pénétration de la chaleur et/ou l'épreuve microbiologique pour les modifications apportées à la chambre de stérilisation, à la conception du support ou plateau à produits, au système d'alimentation ou de distribution du milieu de stérilisation ou du mode de fonctionnement ou de contrôle du stérilisateur
e. revalider lorsque des modifications importantes sont apportées

Remarque : Vous n'aurez peut-être pas besoin de revalider le procédé de stérilisation modifié si vous pouvez démontrer l'équivalence du produit ou du matériel, de l'emballage, de la configuration de la charge, de l'équipement ou du procédé. Le procédé est considéré comme étant équivalent s'il est exécuté dans les mêmes limites de procédé définies et validées.

Vous devez procéder à un examen technique pour comparer le produit ou le matériel, l'emballage, la configuration de la charge, l'équipement ou le procédé qui a été utilisé pour valider le procédé de stérilisation existant selon une modification proposée. Vous devez ensuite documenter les résultats de cet examen et inclure la justification des décisions qui en découlent.

Glossaire

Acronymes

BPF : bonnes pratiques de fabrication
DEP : dispositif d'épreuve de procédé
DSR : distribution standard des résistances
IB : indicateur biologique
ISO : Organisation internationale de normalisation
LCPE : *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*
NAS : niveau d'assurance de stérilité
OE : oxyde d'éthylène
PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
QP : qualification de performance
RUD : Ratio d'uniformité de la dose

Définitions

Les définitions apparaissant ci-dessous expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans le présent document. Si une définition entre en contradiction avec celle de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) ou du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD), la définition de la Loi ou du Règlement prévaut. Ces définitions complètent celles fournies dans le glossaire des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001).

Remarque : La source d'une définition est indiquée entre parenthèses à la fin de la définition.

Action corrective : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse. Note 1 : Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité. Note 2 : Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition, alors qu'une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence. (ISO 9000:2015)

Action préventive : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Note 1 à l'article : Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle. Note 2 à l'article : Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition. (ISO 9000:2015)

Aération : Partie du procédé de stérilisation durant laquelle la désorption de l'oxyde d'éthylène et/ou des produits de sa réaction du produit ou du matériau s'effectue jusqu'à l'obtention de niveaux prédéterminés. (ISO 11135:2014)

Agent stérilisant : Entité physique ou chimique, ou combinaison d'entités, qui ont une activité microbicide suffisante pour atteindre la stérilité dans des conditions définies. (ISO 11135:2014)

Chaleur humide : Vapeur, mélanges vapeur-air et eau surchauffée utilisés pour la stérilisation.

Charge maximale : Quantité ou masse maximale d'articles permise dans une charge de stérilisateur.

Charge microbienne : Nombre total de microorganismes viables, soit :

- sur ou dans des matériaux d'emballage, des matières premières, des matériaux de départ, des produits intermédiaires ou des produits finis
- dans l'environnement de fabrication avant la stérilisation

Charge minimale : Quantité ou masse minimale d'articles permises dans une charge de stérilisateur validée.

Conditionnement : Traitement du produit pendant le cycle de stérilisation, mais avant l'admission de l'oxyde d'éthylène, afin d'atteindre une température et une humidité relative prédéterminées dans l'ensemble de la charge.

Conteneur d'irradiation : Support dans lequel le produit est transporté à travers l'irradiateur. Note 1 à l'article : Le support peut être un chariot, un plateau, un carton de produit, une palette ou un autre conteneur. (ISO 11139:2018)

Contrôle des changements : Procédure écrite qui décrit la mesure à prendre si un changement est proposé, soit :

- aux installations, aux matériaux, à l'équipement ou aux procédés utilisés pour fabriquer, emballer et tester des drogues
- pouvant affecter le fonctionnement du système de qualité ou de soutien

Courbe de survie : Représentation graphique de l'inactivation d'une population de microorganismes soumis à une exposition croissante à un agent microbicide dans des conditions définies. (ISO 11135:2014)

Cycle de stérilisation : Séquence de paramètres de fonctionnement définis (comme le temps, la température et la pression) et de conditions pour rendre un élément stérile. (Ne s'applique pas à la stérilisation par irradiation.)

Cycle de vie : Toutes les étapes de la vie d'un produit, du développement initial à la commercialisation, jusqu'à l'abandon du produit. (Q8 de l'ICH)

D_{121} : Valeur D d'un microorganisme à une température d'exposition de 121° C. (Stérilisation par chaleur humide)

Dispositif d'épreuve du procédé (DEP) : Article conçu pour constituer une résistance définie à un procédé de stérilisation et destiné à évaluer l'efficacité du procédé. (ISO 11135:2014).

Distribution de la température : Mesure de la température du fluide chauffant dans l'ensemble de la zone de chargement de la chambre.

D_{maxP} : Dose de traitement maximale autorisée. Cette dose dépend du produit ou est déterminée au cas par cas. Elle est réglée à une valeur inférieure à la D_{maxT} pour éviter d'endommager le produit, mais elle est suffisamment élevée pour atteindre une plage de dose de traitement (ratio D_{max}/D_{min}). (Stérilisation par irradiation)

D_{maxT} : Dose maximale tolérée par un produit avant que les agents de dégradation du produit n'atteignent une concentration significative. (Stérilisation par irradiation)

D_{minP} : Dose de traitement minimale requise pour atteindre le niveau d'assurance de stérilité (NAS) requis. Cette dose est déterminée par la validation du réglage de la dose. (Stérilisation par irradiation)

Dose maximale acceptable : Dose donnée dans la spécification du procédé comme étant la dose la plus élevée qui peut être appliquée à un produit spécifié sans compromettre la sécurité, la qualité ou la performance. (ISO 11139:2018)

Dosimètre : Dispositif ayant une réponse reproductible, mesurable, qui peut être utilisé pour mesurer la dose absorbée dans un système donné. (ISO 11137-1:2006)

Drogue : Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

(article 2 de la LAD)

Aux titres 1A et 2 du RAD, le terme « drogue » ne comprend pas :

- un prémélange médicamenteux dilué;
- un aliment médicamenté au sens du paragraphe 2(1) du *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail*;
- un ingrédient actif destiné à un usage vétérinaire et qui n'est pas un ingrédient pharmaceutique actif (IPA);
- un IPA à usage vétérinaire qui n'est pas obligatoirement vendu sur ordonnance et qui est également un produit de santé naturel au sens du paragraphe 1(1) du *Règlement sur les produits de santé naturels*;

- une drogue utilisée uniquement aux fins d'une étude expérimentale conformément à un certificat délivré en vertu de l'article C.08.015.

(paragraphe C.01A.001(2) du RAD)

Drogue biologique : Signifie une drogue qui figure à l'annexe D de la LAD qui est sous forme posologique ou une drogue qui est un ingrédient actif pouvant être utilisé dans la préparation d'une drogue inscrite dans cette annexe. (C.04.001, RAD)

Drogue semi-finie : Toute substance ou combinaison de substances devant subir d'autres traitements pour devenir une drogue sous forme posologique.

Drogue en vrac : Drogue sous forme posologique qui n'est pas dans son emballage final, habituellement en quantités supérieures à la plus grande taille d'emballage disponible sur le marché.

Étalonnage : Ensemble des opérations établissant, dans des conditions spécifiées, la relation entre :

- les valeurs de la grandeur indiquées par un appareil de mesure ou un système de mesure, ou les valeurs représentées par une mesure matérialisée ou un matériau de référence
- les valeurs correspondantes réalisées par des étalons

(ISO 11135:2014)

État de contrôle : Condition dans laquelle l'ensemble des contrôles assure de façon constante le rendement acceptable du processus et la qualité du produit. (Q10 de l'ICH)

Étiquette : Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages ou s'y rapportant. (article 2 de la LAD)

« Emballer-étiqueter » consiste à emballer une drogue dans son récipient immédiat ou à apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. (C.01A.001, RAD)

Évaluation des risques : Processus systématique d'organisation de l'information à l'appui d'une décision relative aux risques à prendre dans le cadre d'un processus de gestion des risques. Consiste à identifier les dangers et à analyser et évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. (Q9 de l'ICH)

F_0 : Temps en minutes, équivalant à 121,1° C, pendant lequel une unité a été exposée au cours d'un cycle de stérilisation. Le calcul de la valeur F_0 est basé sur la valeur D d'un microorganisme et la valeur Z correspondante (stérilisation par chaleur humide).

Fabrication : Préparer et conserver une drogue en vue de la vente. (C.01A.001, RAD)

Formage-remplissage-scellage (FRS) : Technologie selon laquelle les contenants sont formés à partir d'un granulé thermoplastique, remplis de produit, puis scellés dans une opération continue, intégrée et automatique. Les 2 types les plus courants de machines FRS sont de type navette (avec coupe de la paraison) et de type rotatif (paraison fermée). (Annexe 1 du PIC/S)

Gaz non condensables : Air et autres gaz qui ne se condensent pas à l'état liquide et qui ne dégagent donc pas de chaleur latente dans les conditions de stérilisation.

Gestion des risques liés à la qualité : Processus systématique d'appréciation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité du produit médicinal. Elle peut être appliquée de façon proactive et rétroactive. (Q9 de l'ICH)

Gestion du changement : Approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et examiner les changements. (Q10 de l'ICH)

Indicateur biologique (IB) : Préparation caractérisée, qui se compose d'un certain nombre de microorganismes (spores bactériennes) dont la résistance à la méthode de stérilisation est connue, pour surveiller l'adéquation de la stérilisation.

Indicateur chimique (indicateur non biologique) : Système d'essai révélant un changement d'une ou plusieurs des variables prédéfinies d'un procédé fondé sur un changement physique ou chimique dû à l'exposition au procédé. (ISO 11135:2014)

Indicateurs de stérilisation : Dispositifs utilisés pour surveiller la présence ou l'atteinte d'un ou de plusieurs des paramètres requis pour un processus de stérilisation satisfaisant ou utilisés dans un test spécifique d'équipement de stérilisation.

kGy : Le gray (Gy) est l'unité internationale de mesure de la dose de rayonnement administrée. 1 kGy = 100 000 rads ou 0,1 mrad (ancienne terminologie).

Libération en fonction de paramètres : Système de libération de lots stériles fondé sur un contrôle, une surveillance, une documentation et un examen efficaces des dossiers de lot du procédé de stérilisation validé. Cela remplace les procédures de libération fondées sur les tests de stérilité du produit fini.

Matériau d'emballage : Comprend une étiquette. (C.02.002, RAD)

Matériel : Terme général désignant les matières premières (produits de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les produits intermédiaires, les produits finis et les matériaux d'emballage et d'étiquetage.

Matière première : Toute substance autre qu'un matériau d'emballage ou une drogue semi-finie qui est utilisée dans la fabrication de drogues. Comprend les substances qui figurent dans la formule type, mais pas dans la drogue, comme les solvants et les adjuvants de procédé.

Méthode des extrêmes : Conception d'un calendrier de stabilité dans lequel seuls des échantillons des extrêmes de certains facteurs de conception (comme la résistance, la taille de l'emballage) sont testés en tous points, comme dans un plan complet. La conception suppose que la stabilité de tout niveau intermédiaire est représentée par la stabilité des extrêmes testés. Pour une gamme de résistances à tester, la méthode des extrêmes s'applique si les résistances sont identiques ou étroitement liées dans leur composition.

Exemples :

- Une gamme de comprimés fabriqués avec différents poids de compression d'une granulation de base similaire
- Une gamme de capsules fabriquées en incluant différents poids de remplissage dans la même composition de base en capsules de tailles différentes

La méthode des extrêmes peut être appliquée à des contenants de différentes tailles ou à des remplissages différents dans le même système de fermeture des contenants. (Q1A de l'ICH)

Microorganisme : Entité microbiologique cellulaire ou non cellulaire ayant la capacité de se répliquer ou de transférer son matériel génétique et ne pouvant pas être décelée à l'œil nu. Les microorganismes comprennent les bactéries, les champignons, les virus et les parasites, qu'ils soient pathogènes ou non. (Norme canadienne sur la biosécurité (NCB), deuxième édition)

Niveau d'assurance de stérilité (NAS) : Probabilité prévue de survie d'un microorganisme sur chaque produit après avoir été exposé à un processus de stérilisation valide.

Paramètre du procédé : Valeur spécifiée pour une variable du procédé. (ISO 11135:2014)

Pire cas : Ensemble de conditions comprenant les limites et les circonstances de traitement supérieures et inférieures, dont celles dans les procédures opérationnelles normalisées qui présentent le plus de risques de défaillance du procédé ou du produit (comparativement aux conditions idéales). De telles conditions n'entraînent pas nécessairement une défaillance du produit ou du procédé.

Préconditionnement : Traiter le produit avant le cycle de stérilisation pour atteindre une température et une humidité relative prédéterminées dans l'ensemble de la charge.

Produit pharmaceutique : Toute drogue non visée aux annexes C ou D de la Loi. (C.01A.001, LAD)

Produit : Terme utilisé pour désigner les matières premières, les éléments d'emballage ou le produit pharmaceutique final. Le contexte précisera le matériau dont il s'agit.

Protocole de validation : Plan d'action écrit indiquant comment la validation du procédé sera effectuée. Il :

- précisera qui effectuera les diverses tâches
- définira les paramètres d'essai, les plans d'échantillonnage, les méthodes d'essai et les spécifications
- précisera les caractéristiques du produit et l'équipement à utiliser

Le protocole de validation doit préciser :

- le nombre minimal de lots à utiliser pour les études de validation
- les critères d'acceptation
- la personne qui signera, approuvera ou rejettera les conclusions tirées d'une telle étude scientifique

Qualification de la performance microbienne : Méthode utilisée pour évaluer le taux d'inactivation microbiologique pour un procédé donné.

Qualification de performance (QP) : Vérification documentée que l'équipement et les systèmes auxiliaires, lorsqu'ils sont reliés entre eux, peuvent fonctionner de façon efficace et reproductible en fonction de la méthode de procédé et des spécifications approuvées. (Q7 de l'ICH)

Qualification : Prouver et documenter que l'équipement ou les systèmes auxiliaires sont correctement installés, fonctionnent correctement et donnent les résultats escomptés. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes individuelles de qualification ne constituent pas la validation du procédé. (Q7 de l'ICH)

Ratio d'uniformité de la dose : Rapport de la dose maximale divisé par la dose minimale. (Stérilisation par irradiation)

Rayon X : Rayonnement électromagnétique ionisant d'origine extranucléaire.

Rayonnement ionisant : Rayonnement électromagnétique (composé de photons) ou rayonnement particulaire (composé d'électrons, de neutrons et de protons) capable de produire des particules chargées par des interactions avec la matière.

Rayons gamma : Rayonnement électromagnétique (photons) provenant des noyaux atomiques et accompagnant de nombreuses réactions nucléaires (comme la

fission, la désintégration radioactive et la capture de neutrons). Les rayons gamma sont physiquement identiques aux rayons X de haute énergie. La seule différence essentielle est que les rayons X ne proviennent pas des noyaux.

Requalification : Répétition d'une partie de la validation pour confirmer qu'un processus précis demeure acceptable. (ISO 11135:2014)

Revalidation : Requis lorsqu'il y a un changement dans l'un ou l'autre des paramètres critiques du procédé, de la formulation, des composantes de l'emballage primaire, des fabricants de matières premières, de l'équipement principal ou des locaux. Le non-respect des spécifications des produits et des procédés dans les lots consécutifs exigerait également une revalidation des procédés.

Risque : La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice. (Q9 de l'ICH)

Spécifications : Description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette une drogue ou matériel d'emballage de la drogue, y compris :

- la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage;
- une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage;
- une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage.

(C.02.002, RAD)

Stérile : Exempt de microorganismes viables. (ISO 11135:2014)

Stérilisation terminale : Application de conditions ou d'un agent stérilisant létal au produit dans un contenant final pour atteindre un niveau d'assurance de stérilité (NAS) prédéterminé de 10^{-6} ou mieux (c'est-à-dire que la probabilité théorique qu'un seul microorganisme viable soit présent sur ou dans une unité stérilisée est égale ou inférieure à 1×10^{-6} [1 sur un million]). (Annexe 1 du PIC/S)

Stérilisation : Procédé conçu, validé et contrôlé de manière appropriée qui inactive ou élimine les microorganismes viables dans un produit jusqu'à ce que la stérilité soit obtenue. (Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container, Agence européenne des médicaments)

Surdestruction : Procédé de stérilisation qui fournit au minimum une réduction logarithmique des spores de 12 à un indicateur biologique présentant une résistance égale ou supérieure à la charge microbienne du produit.
(ISO 11135:2014)

Temps de maintien : Période pendant laquelle les articles sont soumis à une condition de traitement donnée.

Valeur D : Temps ou dose de réduction décimale ou temps requis pour réduire une population microbienne de 90 % (valeur d'un log) dans des conditions d'essai spécifiées.

Valeur Z : Changement de température requis pour effectuer une réduction d'un log de la valeur D.

Validation de procédés : Preuve documentée que le procédé, exploité à l'intérieur des paramètres établis, peut fonctionner de façon efficace et reproductible pour produire un produit qui satisfait aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés. (adapté de la Q7 de l'ICH)

Validation : Programme documenté fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéterminés. (Q7 de l'ICH)

Vapeur saturée (aussi appelée vapeur sèche) : Vapeur qui est :

- à une température et une pression correspondant à la courbe de vaporisation de l'eau
- dans un état d'équilibre entre un liquide et un gaz, sans eau liquide entraînée

Références

- Loi sur les aliments et drogues
- Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)
- Règlement sur les aliments et drogues
- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)
- Guide sur la validation – drogues et activités de soutien (GUI-0029)
- Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119)
- Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres – Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S)
- Annexe 11 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication : systèmes informatisés : GUI-0050
- Lignes directrices pour la réduction des rejets d'oxyde d'éthylène provenant de la stérilisation
- Norme canadienne sur la biosécurité (NCB), deuxième édition
- Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container (EMA) (en anglais seulement)
- Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes, Annex 15: Qualification and validation (PIC/S) (en anglais seulement)
- Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes, Annex 1: Manufacture of sterile products (PIC/S) (en anglais seulement)
- ISO 11137-1 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 1 : Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux (version actuelle)
- ISO 11137-2 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 2 : Établissement de la dose stérilisante (version actuelle)
- ISO 11137-3 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 3 : Directives relatives aux aspects dosimétriques de développement, la validation et le contrôle de routine
- ISO 11137-4 : Stérilisation des produits de santé – Irradiation – Partie 4 : Recommandations sur le contrôle de processus (version actuelle)
- ISO 11135 : Stérilisation des produits de santé – Oxyde d'éthylène – Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux (version actuelle)
- ISO/TS 13004 : Stérilisation des produits de soins de santé – Irradiation – Justification de la dose de stérilisation choisie : Méthode $DVmax^{DS}$ (version actuelle)
- ISO 11139 : Stérilisation des produits de santé — Vocabulaire des termes utilisés dans les normes de procédés de stérilisation et les équipements connexes (version actuelle)
- ISO 17665-1 : Stérilisation des produits de santé – Chaleur humide – Partie 1 : Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux (version actuelle)

- PDA Technical Report No. 1: Validation of moist heat sterilization processes: Cycle design, development, qualification and ongoing control (revised 2007, Supplement Vol. 61, No. S-1) (pas disponible en français)
- ICH Quality guidelines (en anglais seulement)