

Inspectorat de la Direction  
générale des produits de  
santé et des aliments  
Holland Cross, Tour « A »  
2<sup>e</sup> étage, 11, avenue Holland  
Localisateur d'adresse #3002C  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

Le 30 mai 2003

03-100069-318

AUX : Associations

Je suis heureux de vous annoncer qu'une version révisée du document intitulé "Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques" est maintenant disponible sur le site Web de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments à l'adresse suivante :

[www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate)

Ce document a été révisé pour harmoniser son contenu avec la version 2 des lignes directrices sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), édition 2002. Il n'y a pas de changements majeurs aux exigences, et par conséquent, une consultation n'est pas jugée nécessaire.

Toute demande d'information à propos de ce document peut être adressée à Madame France Dansereau, Gestionnaire, Unité des Inspections, Centre national de coordination, par téléphone au (613) 957-1492, par fax au (613) 952-9805 or par courriel à [france\\_dansereau@hc-sc.gc.ca](mailto:france_dansereau@hc-sc.gc.ca).

Le Directeur général

**Original signé par  
Danièle Dionne (pour)**

Jean Lambert



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

## **GUIDE**

### **Validation de procédés : Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques**

Remplace  
1 mai 2001

Émis le :  
1<sup>er</sup> avril 2003

Entrée en vigueur :  
1<sup>er</sup> juin 2003

This document is also available in English.

## TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction .....	<u>3</u>
2.	Validation - aspects généraux et terminologie .....	<u>4</u>
3.	Mise au point et contrôle du protocole .....	<u>6</u>
4.	Personnel .....	<u>7</u>
5.	Examen des données et homologation de l'étude .....	<u>9</u>
6.	Laboratoire .....	<u>9</u>
7.	Considérations d'ordre environnemental : normes, qualification et surveillance relatives à la salle blanche .....	<u>10</u>
8.	Qualification et entretien de l'équipement .....	<u>12</u>
9.	Études de répartition de milieu (produits en solution) .....	<u>13</u>
10.	Études de répartition de milieu (produits autre qu'en solution) .....	<u>18</u>
11.	Revalidation .....	<u>20</u>
12.	Documentation .....	<u>20</u>
	Membres du comité BPF .....	<u>23</u>

## 1. INTRODUCTION

Le présent document a pour but de fournir aux fabricants de préparations pharmaceutiques des directives sur la validation des procédés de fabrication aseptiques, conformément au titre 2 de la partie C (Bonnes pratiques de fabrication) du *Règlement sur les aliments et drogues*, et d'une manière qui soit acceptable pour l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

Les produits stériles peuvent se classer en deux grandes catégories selon leur mode de production, soit ceux qui sont stérilisés après avoir été placés dans leur contenant définitif fermé hermétiquement (produits «stérilisés après conditionnement») et ceux pour lesquels l'étape de stérilisation a lieu avant le conditionnement du produit en vrac. Dans ce dernier cas, tout le traitement subséquent (en général, la répartition et le scellement) doit être effectué de manière aseptique afin de prévenir la contamination du produit stérilisé.

Il est établi que les procédés aseptiques jouent un rôle important pour la stérilisation de formulations qui ne peuvent être stérilisées après conditionnement. Cependant, la stérilisation après conditionnement, en particulier les procédés faisant appel à la chaleur humide, est considérée comme la méthode de choix pour la fabrication de produits stériles, car elle procure une assurance de stérilité plus élevée. Les fabricants qui décident de fabriquer un produit stérile sans recourir à la stérilisation après conditionnement doivent être prêts à justifier leur décision et faire la preuve que leur produit ne peut être stérilisé de cette façon, même par des cycles d'autoclavage moins rigoureux adaptés à la charge microbienne du lot à stériliser (démarche de la probabilité de survie).

Les deux applications pharmaceutiques les plus courantes des procédés aseptiques sont a) la répartition de produits liquides après stérilisation par filtration, et b) la répartition de produits en poudre en vrac préalablement stérilisés. Ces deux procédés sont traités dans le présent guide. Enfin, la dernière section du guide donne un aperçu de la documentation requise pour fournir des preuves acceptables qu'un procédé donné a été soigneusement évalué et qu'il est adéquatement maîtrisé.

On suppose que les activités de fabrication et de contrôle sont en tout temps menées selon les principes des Bonnes pratiques de fabrication, tant d'une manière générale qu'en ce qui concerne les aspects particuliers à la fabrication de produits stériles.

Les étapes recommandées dans ce guide peuvent se résumer aux points ci-dessous :

- Comme condition préalable, toutes les études devraient être effectuées selon un PROTOCOLE (ou une série de protocoles) détaillé pré-établi, qui lui-même est soumis à des mesures officielles de contrôle des modifications. (Voir la section 3)
- Les employés procédant aux études, tout comme ceux qui appliquent le procédé étudié, devraient avoir une FORMATION et une QUALIFICATION adéquates et être aptes à accomplir les tâches qui leur sont assignées. (Voir la section 4)
- Toutes les données obtenues au cours des études devraient être officiellement EXAMINÉES et ATTESTÉES, en regard de critères pré-déterminés. (Voir la section 5)

- Les INSTALLATIONS, l'ÉQUIPEMENT, les INSTRUMENTS et les MÉTHODES D'ESSAI appropriés devraient être disponibles. (Voir la section 6)
- Des SALLES BLANCHES devraient être disponibles, assurant un milieu adéquat tant sur le plan «local» que «général». La certitude que le milieu en salle blanche est conforme aux spécifications devrait être obtenue lors la mise en service initiale («Qualification») et par la suite par la mise en place d'un programme de vérifications périodiques, de contrôle en cours de fabrication et de surveillance. (Voir la section 7)
- Tout l'équipement affecté au traitement devrait être correctement INSTALLÉ, QUALIFIÉ et ENTRETENU. (Voir la section 8)
- Lorsque les points susmentionnés ont été réglés de manière satisfaisante, le procédé aseptique peut être validé au moyen d'études «DE RÉPARTITION DE MILIEU»(ou de «SIMULATION DU PROCÉDÉ»). (Voir les sections 9 et 10)
- Le procédé devrait être REVALIDÉ à intervalles. (Voir la section 11)
- Il devrait y avoir des DOCUMENTS détaillés qui définissent, appuient et enregistrent le processus global de validation. (Voir la section 12)

Quoique ce guide ne concerne que la validation des PROCÉDÉS ASEPTIQUES, il est crucial pour la réussite de ce type de procédés que le produit, les matériaux, les composantes, etc., qui sont manipulés ou traités de manière aseptique (p. ex. solutions ou poudres en vrac, contenants et fermeture) et tout équipement, récipient ou surface (p. ex. réservoir de stockage, tuyauterie, emplisseuse) qui peuvent venir en contact avec les produits ou les matériaux stérilisés aient eux-mêmes été stérilisés auparavant selon des procédés validés et adéquats. Dans tout procédé de répartition aseptique, il est naturellement essentiel de s'assurer de l'intégrité du contenant et de la fermeture. Des preuves à l'appui devraient être fournies dans la documentation générale de la validation (voir la section 12).

## **2. VALIDATION - ASPECTS GÉNÉRAUX ET TERMINOLOGIE**

2.1 Dans le contexte de ce guide, on entend par validation de procédé :

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

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

- 2.3 La qualification de l'équipement comporte deux phases principales :
- 2.3.1 la qualification de l'installation, c'est-à-dire la démonstration et l'attestation qu'un article d'équipement est installé correctement, pourvu de tous les services, accessoires et instruments nécessaires, et qu'il peut fonctionner conformément à ses paramètres de conception de base
  - 2.3.2 la qualification opérationnelle, c'est-à-dire la démonstration que l'équipement fonctionnera de manière régulière à l'intérieur de limites préalablement définies, selon ses spécifications et son installation.
- 2.4 Il n'est pas nécessaire de considérer ces différentes phases comme des compartiments «étanches». Les divisions ont été définies pour faciliter la discussion. En pratique, il y aura probablement chevauchement ou regroupement des diverses composantes de la validation et de la qualification. De plus, il existe d'assez grandes variations dans les termes et les concepts. Ainsi, certains considèrent la «qualification» et la «validation» comme deux activités distinctes, mais connexes. D'autres emploient le terme «validation» pour englober l'ensemble des activités de prévalidation et de qualification PLUS la validation du procédé.

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

<b>Spécifications Conception Achat</b>	<b>Qualification de l'équipement</b>		<b>Qualification du procédé</b>
	<b>Qualification de l'installation</b>	<b>Qualification opérationnelle</b>	
<b>Parfois appelée «Prévalidation»</b>			
<b>Processus global de validation</b>			

- 2.5 On considère que la validation comprend également trois aspects ou stratégies possibles, soit la validation prospective, la validation concomitante et la validation rétrospective.
- 2.5.1 La validation prospective s'applique aux nouveaux procédés et au nouvel équipement, comprend la tenue et l'évaluation d'études et aboutit à la confirmation de l'ensemble du procédé et de l'équipement avant le début de la production ordinaire.
  - 2.5.2 La validation concomitante s'applique aux procédés et à l'équipement existants. Elle consiste en études menées durant la production ordinaire et ne peut convenir qu'aux procédés dont les antécédents de fabrication et de résultats d'essais indiquent une qualité de production soutenue.
  - 2.5.3 La validation rétrospective s'applique aux procédés et à l'équipement existants et ne se fonde que sur des données rétrospectives. À moins de

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

2.5.4 Conclusion sur les termes utilisés dans le cadre de la validation. Bien qu'il existe des variations considérables dans la compréhension et l'emploi des termes discutés ci-dessus, on s'entend généralement pour dire que les concepts cruciaux en matière de validation sont les suivants :

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

### **3. MISE AU POINT ET CONTRÔLE DU PROTOCOLE**

3.1 Chaque étape de validation du procédé global devrait se dérouler selon un protocole (ou une série de protocoles) écrit, détaillé, pré-établi et officiellement approuvé.

3.2 Avant le début des études, des modalités de contrôle des modifications devraient être établies, par écrit, de manière à prévenir des changements non autorisés au procédé lui-même, ou au protocole de l'étude, et à limiter les modifications à quelque étape du procédé que ce soit, jusqu'à ce que toutes les données pertinentes aient été évaluées.

3.3 Les protocoles devraient porter un titre, une date et un numéro d'identification ou de référence unique. Ils devraient en outre être officiellement autorisés ou approuvés par les personnes ayant la compétence et l'autorité pour le faire.

3.4 Les protocoles devraient préciser les points suivants en détail :

3.4.1 Objectifs et portée de l'étude, c'est-à-dire une définition claire du but recherché.

- 3.4.2 Définition claire et précise du procédé, de l'équipement, du système ou du sous-système devant faire l'objet de l'étude, ainsi que les caractéristiques de fonctionnement.
- 3.4.3 Exigences en matière d'installation et de qualification pour le nouvel équipement.
- 3.4.4 Exigences de mise à niveau pour l'équipement existant, ainsi que la justification des modifications et l'énoncé des exigences de qualification.
- 3.4.5 Exposé décrivant point par point les étapes à suivre dans la réalisation de l'étude.
- 3.4.6 Attribution de la responsabilité de réaliser l'étude.
- 3.4.7 Spécification de toutes les méthodes d'essai qui seront utilisées, et spécification de l'équipement et des matières à employer.
- 3.4.8 Exigences relatives à l'étalonnage de l'équipement pour les essais.
- 3.4.9 Références aux Procédures opératoires normalisés (PON) pertinents.
- 3.4.10 Exigences relatives au contenu et à la présentation du rapport d'étude.
- 3.4.11 Critères d'acceptation de l'étude.
- 3.4.12 Personnel responsable d'évaluer et de certifier chaque étape de l'étude et celle-ci dans son ensemble, en regard des critères d'acceptation pré-établis.

#### **4. PERSONNEL**

Comme pour toutes les études de validation, on devrait conserver les documents attestant l'expérience et la formation du personnel qui participe aux études. Cependant, les employés effectuant le traitement aseptique (tant au cours d'une étude de validation que dans le cadre des opérations ordinaires) peuvent avoir et ont en fait un effet si important sur la qualité du produit final qu'il est indiqué et nécessaire de considérer ces deux aspects de la participation du personnel.

- 4.1 Des employés adéquatement qualifiés devraient s'assurer que le protocole et les méthodes d'essai sont fondés sur des principes scientifiques solides et que les études sont correctement évaluées et certifiées.
- 4.2 Tout le personnel effectuant les essais devrait être formé et expérimenté dans l'utilisation des instruments, des appareils de mesure et des matières employées.
- 4.3 Le personnel technique et d'entretien devrait posséder la formation et la compétence nécessaires pour faire fonctionner et entretenir les machines, l'équipement et les systèmes de régulation d'air employés.



- 4.4 Bien que les techniques automatisées modernes et les mesures de protection puissent diminuer le risque de contamination, on ne saurait exagérer l'importance du «facteur humain» dans tous les procédés de traitement aseptique. Pour que les résultats d'une étude de validation soient eux-mêmes valides, il est essentiel d'avoir la plus grande maîtrise possible sur le risque que représente une variable aussi aléatoire que ce facteur humain, en l'occurrence l'opérateur. Autrement dit, on doit prendre des mesures pour diminuer le risque et pour réduire au minimum la variabilité.
- 4.5 Ceci veut dire que tout opérateur qui participe au procédé aseptique faisant l'objet de l'étude de validation devrait adopter les mêmes techniques, règles de discipline et normes d'hygiène, ainsi que les mêmes vêtements et comportements que lors du procédé de fabrication habituel. L'inverse est vrai également : si l'opérateur ne se conduit pas de la même façon au cours du procédé habituel et lors de l'étude de validation, les conclusions tirées de celle-ci seront invalides.
- 4.6 Il est par conséquent vital que tout le personnel travaillant au procédé aseptique soit formé aux BPF et aux éléments pertinents de microbiologie et en comprenne pleinement les concepts et les principes. Les employés doivent comprendre l'importance de l'hygiène personnelle et de la propreté et être bien informés des risques que peut entraîner la contamination des produits.
- 4.7 Les opérateurs devraient être munis de vêtements de salle blanche et savoir s'en servir adéquatement. Le type de vêtements et la manière de les porter, ainsi que le «brossage chirurgical» devraient être établis dans des protocoles écrits, que les opérateurs peuvent consulter, de préférence dans le vestiaire. Les normes relatives aux vêtements et à la manière de les porter devraient être les mêmes dans les opérations régulières et les essais de validation.
- 4.8 Le nombre d'employés présents au cours des essais de validation devrait être le même que le nombre maximal d'employés autorisés à travailler en salle blanche au cours de la production ordinaire.
- 4.9 En tout temps, on devrait encourager les opérateurs à signaler les infections, les plaies ouvertes ou toute autre affection qui pourrait entraîner l'excrétion d'un nombre anormal de particules ou de micro-organismes. Comme c'est le cas pour la fabrication, aucune personne présentant l'un des signes susmentionnés ne devrait se trouver en salle blanche au cours des essais de validation.
- 4.10 Comme on le fait pour la production régulière, on devrait procéder à une surveillance microbiologique par prélèvement d'échantillons des gants, des blouses et des masques chez les opérateurs en salle blanche qui participent à l'étude de validation.
- 4.11 La documentation relative au procédé habituel devrait préciser et enregistrer le nombre et le type d'interventions des opérateurs permises durant le traitement, et les circonstances dans lesquelles elles le sont. Une série similaire d'interventions devrait avoir lieu au cours de l'étude de validation. Les détails pertinents devraient être fournis dans la documentation générale sur le processus de validation (voir la section 12).

Note : Comme il est mentionné dans l'introduction, on suppose que toutes les opérations régulières de fabrication et de contrôle sont menées conformément aux Bonnes pratiques de fabrication, y compris l'exigence que tous les employés aient la formation et la compétence nécessaires pour accomplir les tâches qui leur sont assignées.

## **5. EXAMEN DES DONNÉES ET HOMOLOGATION DE L'ÉTUDE**

- 5.1 Toutes les informations ou les résultats obtenus dans le cadre de l'étude devraient être évalués par des personnes qualifiées en regard des critères du protocole puis déclarés conformes ou non conformes aux exigences. Des preuves écrites à l'appui de l'évaluation et des conclusions devraient être disponibles.
  - 5.1.1 Ces évaluations devraient être effectuées à mesure que l'information devient disponible.
  - 5.1.2 Si l'évaluation révèle que les critères du protocole n'ont pas été satisfaits, on doit conclure que les résultats ne sont pas acceptables et les raisons de cet échec devraient être étudiées et documentées.
  - 5.1.3 Tout manquement aux méthodes décrites dans le protocole doit être considéré comme pouvant invalider l'étude elle-même; le cas échéant, son impact sur l'étude doit être soigneusement évalué.
  - 5.1.4 L'homologation finale de l'étude de validation devrait préciser les critères d'acceptation pré-établis en regard desquels les résultats ont été évalués.

## **6. LABORATOIRE**

- 6.1 Tous les essais en laboratoire (y compris les dosages physiques, chimiques et microbiologiques) devraient être effectués par un laboratoire compétent, bien équipé, et disposant d'employés bien formés et qualifiés pour accomplir les tâches qui leur sont assignées.
- 6.2 Il devrait y avoir un mode opératoire écrit, détaillé et autorisé décrivant les méthodes pertinentes validées pour tous les essais en laboratoire effectués au cours de l'étude. Ce mode opératoire devrait être référencé dans le protocole de l'étude.
- 6.3 Si on fait appel à des laboratoires externes, il devrait y avoir un système en place permettant de déterminer si ces laboratoires ont les compétences nécessaires pour réaliser les essais requis. La conformité à cette exigence devrait être documentée dans le protocole.
- 6.4 Tous les instruments de mesure, d'enregistrement ou les dispositifs indicateurs employés dans les études devraient être adéquats, en ce qui a trait à la gamme des

valeurs obtenus, à la précision, à la reproductibilité, etc. Ils doivent être étalonnés conformément à des méthodes écrites pré-déterminées avant le début des études de validation.

- 6.5 On devrait tenir un registre de chaque étalonnage et le conserver avec la documentation générale sur la validation.
- 6.6 Pour que les conclusions des études de qualification ou de validation demeurent valides pour la production ordinaire, tous les instruments de contrôle et d'enregistrement doivent être soumis à un programme d'entretien et d'étalonnage écrit.

## **7. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE ENVIRONNEMENTAL : NORMES, QUALIFICATION ET SURVEILLANCE RELATIVES À LA SALLE BLANCHE**

- 7.1 Bien que les produits, matières, contenants, composantes, fermetures, etc. puissent, avant leur stérilisation, être manipulés ou traités dans un environnement de salle blanche dont les spécifications sont moins rigoureuses (par exemple, de classe C), après la stérilisation, toutes les opérations de traitement aseptique devraient être effectuées sous une protection de classe A («poste de travail»), à l'intérieur d'un environnement général de salle blanche de classe B. Toutefois, si des techniques spécialisées, automatisées ou de type barrière sont utilisées pour assurer une protection localisée, une norme moins rigoureuse peut être acceptable pour le milieu environnant, pourvu que les études de validation du procédé démontrent l'atteinte d'un degré acceptable de certitude pour la stérilité. (Les classes A, B et C sont définies dans le tableau sur les «Normes environnementales de base pour la fabrication des produits stériles» dans la section sur les produits stériles de la version actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication.
- 7.2 Pour que les résultats des études de validation puissent être extrapolés à la production régulière, ces études doivent être menées exactement dans les mêmes conditions environnementales que celles que l'on utilise, ou prévoit utiliser, dans la production régulière.
- 7.3 On peut considérer que la confirmation et la certification de la conformité de la salle et des postes de travail à la norme environnementale précisée font partie de la phase de qualification des installations. À cette fin, les opérations élémentaires ci-dessous devraient être effectuées lors de la mise en service initiale (ou «qualification») d'une nouvelle salle blanche :
- vérification de l'intégrité des filtres à air de la salle
  - détermination de la vitesse d'écoulement de l'air à la surface de chaque filtre d'admission d'air
  - taux de renouvellement d'air de la salle
  - numération des particules dans l'air de la salle
  - différence de pression d'air et schéma d'écoulement de l'air dans la salle

- éclairage, chauffage, humidité
  - vérification de l'efficacité des filtres à air aux postes de travail
  - détermination de la vitesse d'écoulement de l'air à la surface des filtres à air aux postes de travail
  - numération des particules dans les zones des postes de travail
- 7.4 Après la mise en service initiale, un programme régulier de vérification devrait être adopté, portant notamment sur les points ci-dessous :
- 7.4.1 Vérification des filtres à air de la salle et des postes de travail : au moins une fois l'an, à moins que les résultats du contrôle en cours de fabrication n'indiquent le besoin de vérifications plus fréquentes ou additionnelles.
- 7.4.2 Détermination de la vitesse d'écoulement de l'air et du taux de renouvellement d'air de la salle : au moins deux fois l'an.
- 7.4.3 Numération des particules dans l'air : à déterminer dans le cadre du contrôle régulier en cours de fabrication, une attestation officielle étant fournie par un organisme spécialisé compétent trois fois par année.
- 7.5 Les différences de pression d'air de la salle devraient être surveillées de façon permanente.
- 7.6 Les murs, les planchers, les postes de travail et les surfaces devraient en général être soumis à un programme pré-établi de nettoyage et de désinfection.
- 7.7 Pour s'assurer que les produits demeurent, au cours de la fabrication, à l'intérieur des paramètres de qualité établis dans le cadre du processus global de validation, il est nécessaire de concevoir et d'appliquer un programme de contrôle et de surveillance en cours de fabrication. De même, pour s'assurer que les études de validation sont menées dans des conditions comparables à celles du procédé régulier, un programme similaire de contrôle et de surveillance devrait être appliqué durant les essais de validation.
- 7.8 Le contrôle et la surveillance en cours de fabrication peuvent être envisagés sous trois aspects :
- Particules dans le milieu environnant
  - Surveillance microbiologique
  - Vérification de l'intégrité des filtres
- 7.9 Selon le type de procédé de fabrication, on doit prendre en considération les méthodes de surveillance et de contrôle microbiologiques suivantes :
- Vérification de la charge microbienne dans la solution principale, avant la stérilisation par filtration

- Exposition de «boîtes indicatrices» (boîtes de Pétri remplies de gélose nutritive) à des endroits critiques de la salle blanche et aux postes de travail faisant l'objet de la vérification.
  - Utilisation de dispositifs d'échantillonnage d'air pour déterminer le nombre d'organismes viables par mètre cube (ou pied cube) d'air dans la salle, et aux postes de travail.
  - Emploi de boîtes de contact ou d'écouvillons pour vérifier la qualité des surfaces sur le plan microbiologique.
- 7.10 Pour vérifier que l'air de la salle et des postes de travail est conforme aux spécifications, on devrait effectuer la surveillance, notamment la numération, des particules dans le milieu environnant à l'aide des appareils appropriés.
- 7.11 La vérification de l'intégrité des filtres employés pour stériliser le produit est critique dans la fabrication de produits stériles. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son contenant final, les solutions ou liquides peuvent être filtrés à travers un filtre stérilisé d'une porosité normale de 0.22 micron (ou moins), dans un contenant préalablement stérilisé. L'intégrité du filtre stérilisant devrait être vérifiée avant son utilisation et confirmée tout de suite après son utilisation par une méthode appropriée telle que le point de bulle, le test de diffusion, ou le test de maintien de la pression.
- 7.12 Le contrôle et la surveillance en cours de fabrication devraient être effectués selon un programme écrit pré-établi décrivant les limites et les normes précises des essais; tous les résultats font l'objet d'un rapport officiel et sont évalués en regard de ces limites. Cette exigence s'applique autant aux études de validation qu'au procédé régulier de fabrication.

## **8. QUALIFICATION ET ENTRETIEN DE L'ÉQUIPEMENT**

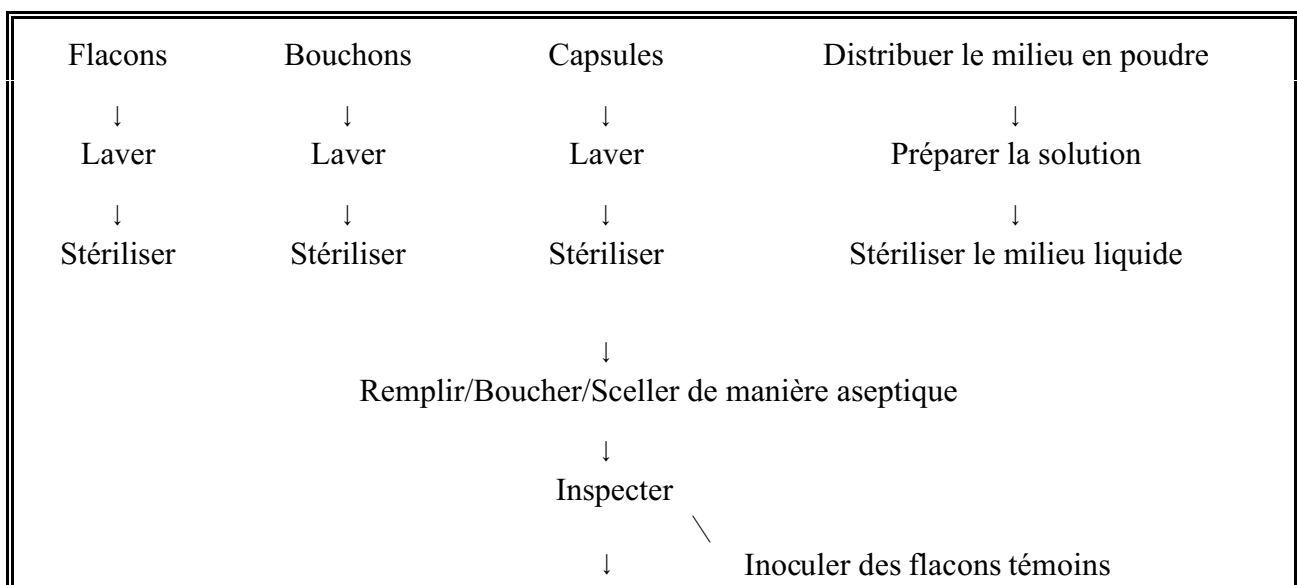
- 8.1 Une grande variété d'appareils mécaniques peuvent être employés pour divers procédés aseptiques. Avant le début d'une étude de validation, il est nécessaire que toutes les pièces d'équipement soient correctement qualifiées, tant sur le plan de l'installation que sur celui du fonctionnement (voir les sections 2.2 et suiv.), et que cette qualification soit attestée. La description détaillée des exigences d'installation et de fonctionnement pour toutes les pièces d'équipement n'entre manifestement pas dans les limites de ce guide. Mentionnons toutefois les exigences essentielles, soit :
- la confirmation que l'équipement a été construit selon les spécifications
  - la confirmation que l'équipement a été correctement installé et muni de tous les services, équipements auxiliaires et instruments nécessaires, en état de marche

- la confirmation que l'équipement peut fonctionner de manière régulière, à l'intérieur des limites pré-déterminées, sur sa plage de fonctionnement définie.
- 8.2 On doit avoir la confirmation que l'équipement destiné au traitement est qualifié avant que toute étude subséquente ne puisse être considérée comme valide.
- 8.3 Pour que les résultats de l'étude de validation demeurent valables pour la fabrication régulière, on devrait élaborer un programme d'entretien régulier complet, précisant en détail chaque activité de même que sa fréquence, en temps réel, en temps machine ou sur toute autre base de temps. La base de temps choisie devrait être clairement définie pour chaque opération.
- 8.4 À moins qu'un tel programme ne soit élaboré et appliqué, et que l'équipement de fabrication et les instruments auxiliaires ne demeurent dans le même état que lors des études de validation, toute assurance fournie par ces études pourrait se trouver compromise.

## 9. ÉTUDES DE RÉPARTITION DE MILIEU (PRODUITS EN SOLUTION)

- 9.1 Dans la technique de «répartition de milieu» ou de «répartition de bouillon», on prépare un milieu de croissance microbienne liquide que l'on répartit en simulant une opération de fabrication normale. Le milieu nutritif est traité et manipulé d'une manière qui simule le mieux possible le procédé de fabrication «normal», y compris l'exposition aux risques de contamination (venant des opérateurs, du milieu environnant, de l'équipement et des surfaces). Les contenants de milieu scellés ainsi obtenus sont ensuite incubés dans des conditions pré-établies puis examinés; on y recherche des preuves de croissance microbienne, ces résultats fournissant une indication du taux d'unités contaminées. Ce processus est résumé à la Figure 1.

**Figure 1 : Organigramme de la répartition de milieu liquide dans des flacons**



Incuber /



« Lire » les résultats

NOTES :

- Différents types de contenants exigeront différentes méthodes de stérilisation. Par exemple, la stérilisation de flacons de verre se fera probablement par chaleur sèche et celle de flacons de plastique, par irradiation ou exposition à l'oxyde d'éthylène.
  - Toutes les autres composantes, par exemple les tétines ou les compte-gouttes, devront également être prérépandues par une méthode validée appropriée.
  - L'organigramme de la répartition de milieu dans des ampoules sera analogue à l'organigramme ci-dessus, sans les opérations relatives aux bouchons et aux capsules, etc.
- 9.2 Il est important de réaliser que l'essai de répartition de milieu constitue souvent, entre autres choses, une vérification des techniques aseptiques de l'opérateur. Dans cette situation, les opérateurs peuvent difficilement ignorer que la répartition est faite avec du milieu nutritif et qu'ils sont eux-mêmes, dans une certaine mesure, «soumis à un test». Par conséquent, il est possible qu'ils prennent plus de précautions qu'à l'ordinaire, ce qui empêche la simulation précise du procédé habituel. On devrait tout faire pour s'assurer que les opérateurs se comportent de manière habituelle au cours de la répartition de milieu et, inversement (ce qui est peut-être important), qu'ils ne dérogent pas aux normes élevées adoptées au cours des études de validation lors des opérations régulières.
- 9.3 Une autre difficulté à noter est le risque de contamination des laboratoires et de l'équipement par le milieu nutritif. Si le procédé est bien contrôlé et que la répartition de milieu est rapidement suivie d'un nettoyage et d'une désinfection, et (si nécessaire) de la stérilisation de l'équipement, il ne devrait pas y avoir de contamination. Néanmoins, il est important de reconnaître ce risque et d'agir en conséquence.
- 9.4 Il faut également souligner qu'en soi, la répartition d'une solution de milieu nutritif ne constitue pas une validation acceptable des procédés aseptiques. Tout le cycle de fabrication doit être simulé, depuis la distribution et la reconstitution du milieu en poudre en ayant recours aux conditions normales de fabrication, jusqu'à la répartition et au scellement. Les opérateurs (et le nombre d'opérateurs), le nombre et le type de filtrations, etc. devraient être les mêmes que dans les conditions normales, tout comme les temps de retenue dans les récipients de mélange, les réservoirs de stockage temporaires, etc. L'activité générale devrait être à un niveau normal, et on ne devrait pas s'efforcer de prendre des précautions «spéciales» pour s'assurer que l'essai sera réussi. En fait, s'il doit y avoir une variation par rapport à la normale, ce ne peut être que dans la direction de plus grandes, et non de moindres, difficultés à surmonter sur le plan microbiologique.

- 9.5 Avant qu'une répartition de milieu à des fins de validation ne soit entreprise de façon valable, toutes les mesures nécessaires de qualification de l'équipement et d'étalonnage des instruments doivent être terminées, ainsi que la certification appropriée (voir p. ex. les sections 6 et 8). Il faudrait également confirmer et certifier que les salles blanches destinées à tous les stades de traitement sont conformes aux normes environnementales. (Voir la section 8)
- 9.6 Les opérations normales de contrôle et de surveillance en cours de fabrication (voir la section 8) devraient être effectuées au cours des essais de répartition de milieu.
- 9.7 Le milieu nutritif liquide employé devrait satisfaire aux critères ci-dessous.

---

Sélectivité : Le milieu devrait avoir une faible sélectivité, c'est-à-dire permettre la croissance de la plus vaste gamme possible de micro-organismes susceptibles d'être rencontrés.

---

Limpidité : Une fois reconstitué, le milieu devrait être limpide, pour permettre l'observation de tout signe de croissance après l'incubation.

---

Filtrabilité : Lorsque le procédé simulé comprend une étape de filtration, le milieu liquide devrait pouvoir être filtré à travers un filtre à rétention microbienne du même type et de la même qualité que celui qui sera utilisé pour filtrer le vrai produit. Le milieu de lysat de caséine de soja, parfois appelé «bouillon trypticase soja» est peut-être le milieu liquide le plus souvent utilisé. Cependant, d'autres formulations (par exemple, l'extrait de tryptone glucose de levure, le milieu de perfusion cerveau-cœur, etc.) peuvent également être employées, pourvu qu'elles satisfassent aux critères susmentionnés.

- 9.8 On devrait stériliser le milieu liquide soit par filtration (si cette étape fait normalement partie de l'opération simulée) soit par prétérialisation à la chaleur et refroidissement à température ambiante avant de poursuivre.
- 9.9 Le nombre d'unités à remplir par cycle devrait être assez élevé pour permettre de déceler avec une grande probabilité un faible taux de contamination microbienne. Par exemple, pour pouvoir déceler avec un niveau de confiance de 95 % un taux de contamination de un par mille unités remplies (i.e. 0.1%) avec un milieu nutritif stérile, on doit remplir 3 000 unités et aucune unité contaminée ne doit être trouvée après la période d'incubation. (Toutefois, voir la section 9.19)
- 9.10 Pour la validation initiale d'un nouveau procédé ou de nouvelles installations, on devrait effectuer un nombre suffisant de cycles consécutifs de répartition de milieu pour s'assurer que les résultats obtenus sont systématiques, valides et qu'ils procurent un niveau acceptable de certitude quant à la stérilité. Ainsi, au moins trois cycles séparés, consécutifs et réussis devraient être réalisés pour chaque opérateur, équipe



ou poste de façon à fournir une validation initiale acceptable pour un procédé donné.  
(Pour la revalidation, voir la section 11)

- 9.11 Le volume distribué par unité devrait être équivalent au volume de remplissage d'un cycle normal de fabrication lorsque c'est possible. Dans le cas de contenants de gros volumes, une quantité moindre peut être utilisée, pourvu qu'on s'assure de mouiller avec le milieu toute la surface interne du contenant et tout dispositif de fermeture utilisé, par exemple, par brassage ou inversion, ou en retournant le contenant une fois la période d'incubation commencée. C'est une bonne habitude de prendre des mesures similaires pour assurer le mouillage complet de la surface interne lorsque de pleins volumes sont distribués dans des conditions normales.
- 9.12 Immédiatement après la répartition, on devrait examiner toutes les unités remplies pour y déceler d'éventuels fuites ou dommages. Dans ce contexte, toute méthode de détection des fuites reposant sur l'usage de la chaleur ne devrait évidemment pas être employée. Tous les fuyards ou les contenants endommagés devraient être rejetés.
- 9.13 L'incubation des unités remplies devrait suivre immédiatement la répartition et la recherche de fuites, et se poursuivre pendant 14 jours.
- 9.14 La température d'incubation devrait se situer entre 30 et 35 °C. Les températures d'incubation devraient être suivies de près et maintenues tout le long de la période d'incubation.
- 9.15 Témoins de l'essai : Les milieux utilisés dans l'évaluation doivent subir un essai de stimulation de la croissance; l'inoculation de 10 à 100 organismes par contenant est adéquate pour montrer les caractéristiques de croissance de l'organisme.
- 9.16 Lecture des résultats : Après 14 jours d'incubation, on devrait examiner visuellement toutes les unités remplies et incubées pour rechercher une croissance microbienne éventuelle. Les unités contaminées seront décelables par la turbidité du milieu. Toutes les unités contaminées devraient être examinées en laboratoire, et les organismes contaminants identifiés, si possible à l'espèce près, de façon à ce qu'on puisse prendre des mesures préventives. Pour que les résultats de l'essai de répartition de milieu soient valides, toutes les unités témoins inoculées devraient montrer une croissance.
- 9.17 Le taux de contamination d'un essai de répartition de milieu devrait être calculé comme suit :

Nombre d'échecs observés	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Limite supérieure de confiance 95%	3	4.74	6.3	7.75	9.15	10.5	11.8	13.2	14.4	15.7	16.96

$$\text{Taux de contamination} = \frac{\text{Limite supérieure de contamination à 95 \%}}{\text{Nombre d'unités remplies}} \times 100$$

- 9.18 Critères d'acceptation : Une limite couramment acceptée est de 0,1 % à un niveau de confiance de 95 %.
- 9.19 Cependant, il est important de réaliser qu'un essai de répartition de milieu avec 3000 unités ne simulera que partiellement un cycle de production normal. Les cycles de production réels seront probablement beaucoup plus importants. Le taux de contamination déterminé à partir d'une répartition de milieu dépendra par conséquent des erreurs d'échantillonnage; ainsi, la détection de trois unités contaminées sur 3 000 unités remplies peut indiquer un taux de contamination éventuel considérablement plus élevé que 0,1 % dans un cycle réel de production.
- 9.20 Le tableau ci-dessous indique le nombre maximal d'unités contaminées permis dans des cycles de répartition de milieu nutritif pour obtenir un taux de contamination d'au plus 0,1 % avec un interval de confiance de 95%.

<u>Unités remplies de milieu</u>	<u>Unités contaminées permises</u>
3000	0
4750	1
6300	2
7750	3
9150	4
10510	5
11840	6
13150	7
14430	8
15710	9
16960	10

Par exemple, pour obtenir la certitude (à 95 %) de la conformité au taux limite de 0,1 %, il faudrait 4 750 unités remplies de milieu dont pas plus d'une serait contaminée, ou encore 6 300 unités dont pas plus de 2 contaminées, et ainsi de suite.

- 9.21 Pour des lots de fabrication plus petits que 3 000 unités, le nombre minimal de contenants utilisés pour l'essai simulant les opérations aseptiques à l'aide d'un milieu nutritif stérile devrait être égal à la grosseur du lot commercial et aucune unité contaminée ne doit être trouvée après la période d'incubation.

- 9.22 Pour démontrer la conformité à une limite de contamination de un pour 10 000 (0,01 %), il serait nécessaire d'utiliser beaucoup plus d'unités remplies de milieu. Par exemple, pour un cycle de production de 50 000 unités, il faudrait remplir plus de 46 000 unités et ne trouver pas plus d'une unité contaminée.
- 9.23 Ces considérations statistiques révèlent un problème pratique évident concernant le nombre d'unités devant être remplies de milieu et incubées, en particulier si l'on veut démontrer une probabilité d'un faible taux de contamination (p. ex. inférieur à 0,1 %) dans des lots de production de taille normale. Les fabricants devraient déterminer (selon leurs conditions particulières et la taille de leurs lots de production) le nombre d'unités nécessaires pour les essais de répartition de milieu, et les taux de contamination permis qui procureraient une assurance adéquate de stérilité dans les conditions réelles. En se fondant purement sur les limites pratiques de la méthode d'essai elle-même, un taux de contamination de 0,1 %, s'il est peu fréquent, peut être considéré acceptable pour l'essai de répartition de milieu. Des taux de contamination réguliers ou courants de 0,1 % ou plus (dans des essais de répartition de milieu) devraient être jugés insatisfaisants.
- 9.24 Bien qu'il ne soit pas rigoureux sur le plan statistique d'additionner simplement des données obtenues lors d'événements séparés et de traiter ensuite ces données comme si elles avaient été recueillies lors d'un seul événement, une série de «bons» résultats dans des essais de répartition de milieu obtenus sur une certaine période (en supposant une des conditions raisonnablement comparables, etc.) peut être rassurante, même si on ne peut déterminer précisément cette assurance.

## **10. ÉTUDES DE RÉPARTITION DE MILIEU (PRODUITS AUTRE QU'EN SOLUTION)**

Les mêmes principes généraux, conditions et considérations statistiques exposés à la section 9 s'appliquent; toutefois, les divers types de produits stériles non en solution exigent différentes adaptations aux démarches déjà décrites. Dans toutes les opérations reposant sur l'usage de milieux de croissance, il est vital de maîtriser toute contamination de l'équipement, des surfaces, etc. par le milieu. Toutes les études de répartition de milieu devraient être rapidement suivies d'opérations minutieuses de nettoyage de désinfection et de stérilisation.

### **10.1 \_\_Poudres stériles :**

Le recours à la technique de répartition de milieu pour la validation de la répartition de poudres stériles présente des problèmes particuliers; en effet, il faudra probablement employer de l'équipement, des techniques ou des manipulations supplémentaires ou différentes de ceux qui sont utilisés dans la production ordinaire. Dans de telles conditions, la répartition de milieu ne peut être considérée catégoriquement comme une simulation exacte du processus. Il s'agit pourtant d'une réalité inévitable. Un certain nombre de démarches, énumérées ci-dessous, ont été proposées et utilisées.

- 10.1.1 Le processus normal est simulé le plus fidèlement possible, mais au lieu de répartir une poudre, on répartit un milieu liquide stérile. Cette démarche est essentiellement la même que celle qui est décrite pour un produit en solution (section 9 plus haut) et ne simule pas la répartition de poudre qui a lieu dans le procédé réel.
- 10.1.2 Le processus normal est simulé le plus fidèlement possible en utilisant une poudre inerte sèche stérile au lieu de la substance ou du produit normal. Le lactose, le mannitol et le polyéthylène glycol 8000 sont des exemples de poudres de «simulation» qui ont été employées. Il existe deux variations possibles de cette démarche :
- a) répartir la poudre inerte choisie dans les contenants (p. ex. des ampoules ou des flacons) déjà remplis de milieu liquide stérile
  - b) répartir la poudre inerte d'abord puis ajouter le milieu liquide stérile. Dans ces deux variations, une répartition de poudre est simulée, mais il y a une étape additionnelle inhabituelle (c.-à-d. la répartition du milieu de croissance liquide).
- 10.1.3 Verser le milieu en poudre sèche stérile dans les contenants, en simulant l'opération normale de répartition de poudre, et ajouter, dans des conditions aseptiques, un diluant aqueux stérile de manière à préparer un milieu liquide. Comme dans la section 10.1.2, on simule une répartition de poudre, mais en y ajoutant une opération.
- 10.2 Quelle que soit la démarche adoptée, il est important de s'assurer que toute combinaison poudre-milieu-diluant utilisée n'inhibe pas la croissance par hyperosmolarité et n'a pas d'autre effet antimicrobien.
- 10.3 Produits en suspension : Simuler tout le processus normal aussi fidèlement que possible, en utilisant une poudre inerte stérile au lieu de la poudre normale. Microniser (si cela fait partie du procédé normal) et mettre en suspension, en employant le milieu de croissance liquide stérile au lieu de la phase liquide normale du produit en suspension. Remplir comme à l'accoutumée et incuber. (Les mêmes commentaires que ceux de la section 10.2 s'appliquent)
- 10.4 Produits lyophilisés : Simuler tout le processus normal (c.-à-d. préparation de la solution principale, répartition de la solution, chargement du lyophilisateur, exécution du cycle de lyophilisation, scellement ou fermeture des contenants, inspection) mais en utilisant un milieu de croissance liquide (milieu en poudre dissout puis stérilisé) au lieu du produit habituel. La lyophilisation réelle du milieu en solution n'est pas réalisable, mais l'exposition et les temps de retenue dans le lyophilisateur devraient être exécutés comme dans le cycle normal.

- 10.5 Produits semi-solides (p. ex. pommades et crèmes stériles) : Simuler tout le processus normal aussi fidèlement que possible, en employant un milieu de croissance liquide stérile auquel on a donné une consistance similaire à celle du produit normal par l'ajout de gélose par exemple (environ 4 g par litre) ou de carboxyméthylcellulose.

## 11. REVALIDATION

- 11.1 Après la première validation du procédé aseptique, les essais de répartition de milieu et les simulations de procédé devraient être répétés à un degré et à une fréquence qui dépendront de la survenue d'événements ou de changements pouvant avoir une incidence sur le risque de contamination microbienne pour le procédé et le produit. Des modifications importantes apportées à l'équipement ou aux installations, des changements de personnel, des tendances indésirables dans les résultats de la surveillance du milieu environnant, et des échecs aux essais de stérilité peuvent tous indiquer la nécessité de mettre immédiatement en application un protocole complet de validation du procédé (c.-à-d. un minimum de trois cycles consécutifs réussis de répartition de milieu), les installations responsables étant mises hors service jusqu'à ce que les problèmes aient été résolus et que les résultats des trois essais de répartition aient été évalués et jugés acceptables.
- 11.2 En absence de modifications importantes, ou de toute autre source d'inquiétude, la fréquence minimale des essais devrait être de deux fois par année par opérateur, poste ou équipe, pour chaque chaîne de fabrication. Pour les opérations à poste unique, la fréquence minimale devrait être de trois fois par année par chaîne de fabrication.

## 12. DOCUMENTATION

Les documents ci-dessous devraient être préparés sous forme de résumés aux fins d'inspection et d'évaluation par les autorités compétentes.

### 12.1 Aperçu général

Dans l'aperçu général du protocole de validation du procédé doivent être indiquées les étapes suivies, dans l'ordre appropriée, et d'autres données pertinentes, notamment :

- l'approche retenue;
- les données permettant de justifier l'approche retenue, basées sur les caractéristiques du produit à traiter;
- une brève description des modifications à apporter à l'équipement;
- les modifications apportées au protocole à la lumière des résultats des essais.

### 12.2 Prévalidation

12.2.1 Description complète de l'équipement et des systèmes auxiliaires pour la répartition aseptique et les rapports confirmant l'installation réussie conformément aux méthodes de qualification de l'installation et certifiant que

l'équipement et les systèmes, dans leur état actuel, fonctionnent de manière régulière à l'intérieur de limites définies.

12.2.2 Indication des normes environnementales désignées pour chaque stade de fabrication et attestation de la conformité de tous les milieux contrôlés aux normes désignées au cours des études (voir la section 7).

### 12.3 Qualification du procédé

12.3.1 Résumé des méthodes et des contrôles utilisés pour les opérations ci-dessous, tant dans la chaîne normale de fabrication que lors des essais de validation :

- distribution des ingrédients
- qualité de l'eau et approvisionnement en eau
- nettoyage, désinfection ou stérilisation (selon le cas) de l'équipement, des surfaces et des services
- stérilisation de l'équipement, des récipients et de la tuyauterie
- vérification de l'intégrité des filtres
- installation, démarrage et ajustement de l'équipement
- habillage du personnel

12.3.2 Rapport complet sur la qualification du procédé, comprenant les éléments ci-dessous :

- milieu utilisé
- volume réparti
- nombre d'unités remplies
- nombre de fuyards rejetés
- nombre d'unités incubées
- température d'incubation
- temps d'incubation
- organismes témoins utilisés
- résultats des tests de vérification de l'intégrité des filtres
- enregistrement de tous les résultats de surveillance et de contrôle en cours de fabrication
- résumé du nombre d'employés participant aux études et de leur qualifications
- politiques et rapports relatifs aux interventions des opérateurs permises  
(voir 4.11)

- protocoles écrits pour tous les essais en laboratoire et rapports officiels des résultats de tous les essais, et l'évaluation de ces résultats en regard des critères établis dans les protocoles de l'étude.

12.3.3 S'il s'agit d'une validation rétrospective, les détails d'évaluation des conditions d'analyse et de traitement du lot, y compris les résultats des contrôles en cours de fabrication, devraient être compilés pour la période visée. Des preuves de l'équivalence des conditions de fabrication de ces lots aux conditions de traitement actuelles, y compris les registres d'étalonnage et d'entretien, sont requises. On doit également fournir les pièces garantissant que les défaillances et les écarts décelés dans le cas du procédé ou du produit traité ont été pris en compte dans l'évaluation.

#### 12.4 Expertise

Il importe de procéder à une évaluation de l'ensemble de l'étude en regard des exigences du protocole définies précédemment et de tirer des conclusions à chacune des étapes mentionnées. Les conclusions définitives doivent indiquer si ces exigences ont bel et bien été satisfaites.

L'évaluation devrait comprendre une appréciation de la capacité des programmes d'étalonnage et d'entretien de l'équipement et des instruments de maintenir les conditions qui ont été validées (voir les sections 6, 7 et 8). L'évaluation doit préciser également les conditions de traitement ainsi que les moyens de contrôle nécessaires pour s'assurer que les conditions validées sont maintenues.

L'évaluation doit être signée par des représentants de l'organisation dûment autorisés, ayant participé à l'élaboration du protocole, et possédant une expertise appropriée dans le domaine. L'étude doit être finalement approuvée par le chef de l'équipe responsable de la validation et le chef du service du contrôle de la qualité.

## Membres du comité BPF

<b>Nom</b>	<b>Titre /Bureau</b>	<b>Emplacement</b>
France Dansereau, Présidente	Gestionnaire, Unité des Inspections, IDGPSA*	Ottawa, ON
Kim Dayman-Rutkus	Gestionnaire Intérimaire, Division des Politiques et Réglementation, IDGPSA	Ottawa, ON
Richard Ferland	Agent des Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM), IDGPSA	Longueuil, QC
Francisco Fernades	Spécialiste de la conformité, IDGPSA	Scarborough, ON
Taras Gedz	Bureau des Sciences Pharmaceutiques	Ottawa, ON
Denis Girard	Direction des médicaments vétérinaires	Ottawa, ON
Raymond Giroux	Spécialiste des médicaments, IDGPSA	Longueuil, QC
Alicja Kasina	Spécialiste des médicaments, IDGPSA	Halifax, NE
Daryl Krepps	Conseillère sénior en réglementation, BPBTG**	Ottawa, ON
Stephen McCaul	Agent des Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM), IDGPSA	Scarborough, ON
Médec Ndayishimiye, Secrétaire	Agent de conformité, IDGPSA	Ottawa, ON
Randy Stephanchew	Spécialiste de BPF, IDGPSA	Winnipeg, Man
Stephane Taillefer	Spécialiste en conformité, IDGPSA	Longueuil, QC
Sheila Welock	Spécialiste des médicaments, IDGPSA	Burnaby, CB

\* Inspektorat de la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments

\*\* Bureau des produits biologiques et des thérapies génétiques