



NOTRE MANDAT:

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

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

DOCUMENT D'ORIENTATION

Validation de procédés : Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques

Remplace

Émis le:
1er mars 2001

Entrée en vigueur:
1er mai 2001

*Ce document a été révisé le 19 mars 2002, pour refléter les changements apportés à la structure organisationnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Aucun autre changement n'a été apporté au contenu du document.

This document is also available in English.

TABLE DES MATIÈRES

1.	Avant-propos	<u>3</u>
2.	Introduction	<u>4</u>
3.	Approches de la validation	<u>5</u>
4.	Documentation relative à la validation du procédé	<u>6</u>
5.	Élaboration et contrôle du protocole	<u>7</u>
6.	Personnel et documentation sur le personnel	<u>9</u>
7.	Examen des données et «homologation» des études	<u>9</u>
8.	Considérations liées au laboratoire	<u>10</u>
9.	Instrumentation	<u>10</u>
10.	Succession des activités recommandée	<u>11</u>
11.	Qualification du produit	<u>11</u>
12.	Qualification de l'équipement	<u>13</u>
13.	Validation du procédé	<u>15</u>
14.	Contrôle du procédé post-validation	<u>19</u>
15.	Allégations concernant le produit traité	<u>20</u>
16.	Requalification	<u>21</u>
17.	Documentation requise dans une présentation à la direction générale concernant un procédé de stérilisation par irradiation	<u>22</u>
18.	Expertise	<u>23</u>
19.	Références	<u>25</u>
	Glossaire	<u>26</u>
	Membres du comité BPF	<u>27</u>

1. AVANT-PROPOS

Les techniques de traitement par irradiation, qui existent depuis les années 1950, ont évolué pour donner les techniques modernes que nous connaissons aujourd'hui, mais la plupart de la littérature concernant la validation du procédé a été rédigée pour l'application du procédé aux instruments médicaux et aux aliments. (Voir référence 19.1).

Le lecteur comprendra qu'il est impossible de mentionner dans un seul document tous les éléments spécifiques requis dans la validation d'un procédé de fabrication. Le but de la validation est de démontrer qu'un procédé, lorsqu'il est utilisé dans des limites établies, donne un produit de qualité constante et déterminée. Lors de la validation, il faut préciser les paramètres critiques du procédé et effectuer des études appropriées, fondées sur des principes scientifiques solides, pour démontrer que les paramètres peuvent être atteints régulièrement.

La validation du procédé doit être envisagée le plus tôt possible dans le développement d'un nouveau produit, d'un nouveau procédé ou d'un procédé amélioré. De cette façon, les données requises pour la validation peuvent être recueillies durant les études de développement et également durant la production des lots cliniques. Cette approche de validation «prospective» est celle que la Direction générale privilégie, car elle démontre un procédé de production bien pensé. Elle est également rentable, car les données sont recueillies dans le cadre de travaux nécessaires pour d'autres raisons que la seule validation.

En préparant le présent document, nous avons supposé que le lecteur possède une bonne connaissance du traitement par irradiation en général et de son application à ses produits et des effets que ce procédé peut avoir sur eux en particulier. Le lecteur est prié de consulter les références 19.1 à 19.10 pour se renseigner sur ces sujets.

Le traitement par irradiation, dans le cadre du présent guide, signifie l'exposition du produit à des rayonnements ionisants (c.-à-d. des rayons gamma générés par une source isotopique comme le cobalt 60, des faisceaux d'électrons ou des photons générés par des appareils à faisceau d'électrons) de manière contrôlée afin que le produit soit exposé à une dose prédéterminée de rayonnement. L'objectif est de réduire la charge microbienne à un niveau donné.

Il existe des différences importantes entre les deux technologies, qui ont un effet sur la validation du procédé. Par exemple, les rayons gamma permettent d'administrer une dose donnée relativement lentement (la période d'exposition se compte en minutes ou en heures) à un grand volume de produit. Par contre, un appareil à faisceau d'électrons peut administrer la même dose en une fraction de seconde à un très petit volume de produit. Ces facteurs, entre autres, font qu'il est impératif de valider un produit par rapport à chaque source de rayonnement.

Si on suit les méthodes et les recommandations figurant dans le présent guide, on devrait être en mesure d'obtenir une documentation acceptable à présenter à l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, qui est responsable d'approuver l'utilisation de l'irradiation pour le traitement des matières premières ou des produits pharmaceutiques finis dans le but d'en améliorer la qualité microbiologique.

Il est important d'évaluer en premier lieu le niveau de qualité microbiologique voulu de façon à appliquer le traitement par irradiation de façon rationnelle. La connaissance de la qualité microbiologique des matières premières et de la manière qu'elle a été obtenue peut avoir des répercussions importantes. La réduction de la charge microbienne des matières premières se traduira en général par une réduction de la dose de rayonnement à appliquer au produit final, et également par une réduction des effets des rayonnements ionisants sur le produit. Il faut également porter attention à la formulation de manière à fabriquer la forme la plus stable du produit. En effet, un produit stable peut recevoir une dose plus élevée de rayonnement et permet d'obtenir un niveau d'assurance de stérilité (SAL) plus élevé.

Il est important de connaître les espèces ainsi que le nombre des organismes présents de manière à ce que la dose de rayonnement à laquelle le produit est soumis continue de fournir le même SAL.

2. INTRODUCTION

Le présent document vise à aider les fabricants de formes posologiques de produits pharmaceutiques à établir l'efficacité scientifique des procédés de stérilisation par irradiation utilisés sur les produits pharmaceutiques conformément aux critères de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Cela comprend le type d'information à recueillir et la documentation connexe qui doivent être présentés à la Direction générale pour l'approbation du procédé et l'inclusion dans les BPF relatives à la fabrication du produit pharmaceutique en question.

L'intention du document n'est pas d'exposer en détail des méthodes précises ni de définir des principes mathématiques complexes qui sont indispensables au processus de validation, ces renseignements étant accessibles ailleurs. Il a plutôt pour objet de définir les éléments de la fabrication du produit et du traitement par irradiation appliqué aux produits pharmaceutiques devant faire l'objet d'une évaluation et de décrire des approches de cette évaluation d'une manière qui soit acceptable pour l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

La section 17 du présent guide indique la documentation qui est requise pour attester que le procédé d'irradiation a été évalué rigoureusement pour un produit donné et qu'il peut être adéquatement contrôlé. Outre le fait qu'elle soit d'une très grande valeur pour le fabricant, cette documentation est essentielle aux spécialistes de la Direction à des fins d'évaluation des présentations de drogues.

Le présent guide s'applique exclusivement au traitement par irradiation. Si les principes énoncés dans ce document sont les mêmes que ceux qui s'appliquent à d'autres méthodes de stérilisation, ces procédés exigent le contrôle et l'évaluation d'autres paramètres. Il faut reconnaître que, quel que soit le procédé de stérilisation, le contrôle du milieu de fabrication et les bonnes pratiques de fabrication qui visent à empêcher la contamination microbienne revêtent une importance primordiale.

Soulignons que les essais effectués sur des échantillons de produit fini ne garantissent pas un produit conforme ou de haute qualité; ils ne peuvent en fait que déterminer l'occurrence de produits de qualité inférieure aux normes et en donner une mesure statistique. Par conséquent, le procédé de fabrication doit être conçu pour maximiser la probabilité de conformité du produit, et le programme de validation du procédé doit le vérifier.

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

Avant d'entreprendre un programme de validation de procédé pour tout procédé de stérilisation par irradiation applicable à un produit en particulier, il faut que les éléments suivants soient présents ou aient été réalisés :

- a) définition du produit final (spécifications du produit pharmaceutique et de son emballage), notamment ses caractéristiques physiques, chimiques, microbiennes et pharmacologiques
- b) spécifications des matières premières et des composantes
- c) détermination du degré d'assurance de stérilité requis, en fonction de l'usage prévu du produit
- d) validation des essais visant à déterminer la pureté du produit
- e) sensibilité des méthodes analytiques permettant de déceler et de mesurer précisément le produit en question, ainsi que les impuretés, avant le début du traitement par irradiation, de façon à déterminer les effets des rayonnements sur le produit.

Comme dans tout essai scientifique, il est important que les essais de validation et les épreuves soient répétés suffisamment pour obtenir des résultats fiables et significatifs. Lorsqu'on a démontré que le procédé de fabrication permet d'obtenir régulièrement le produit voulu, on peut se permettre de ne pas vérifier chaque lot de production. Une revalidation peut être requise dans les cas où l'on élimine, ajoute ou modifie une étape du procédé. La validation du procédé d'irradiation portera habituellement sur les principaux éléments suivants: matières premières, charge microbienne du lieu de fabrication, détermination de la dose limite de rayonnement, le plan de chargement du produit (à traiter), la détermination de la dose à administrer et la qualification du fournisseur (si l'installation d'irradiation n'est pas située dans l'établissement de fabrication).

3. APPROCHES DE LA VALIDATION

La validation d'un procédé de stérilisation par irradiation d'un produit donné peut être effectuée à l'aide de l'une ou l'autre des trois approches énumérées ci-après. Il faut choisir l'approche la plus appropriée et ce choix doit être justifié dans toute présentation à l'organisme de réglementation.

- 3.1 **Validation prospective** s'applique à de nouveaux produits ou à une nouvelle formulation de produits existants, ou lorsque un changement du procédé de stérilisation (adoption de la stérilisation par irradiation) est prévu.

La validation est effectuée, documentée et évaluée, et le procédé de validation ainsi que le produit final sont «homologués» (par le fabricant ou les autorités réglementaires selon le cas) avant le début des essais toxicologiques ou cliniques (s'ils sont requis).

- 3.2 **Validation concomitante** s'applique lorsque des produits, des matières premières ou des fournitures (p. ex bouteilles, septums) sont produits de façon courante à l'aide d'un procédé de stérilisation par irradiation, mais qu'il n'existe pas de données précises et complètes sur les matières, le procédé et les essais.

Le programme de validation se déroule en même temps que la production ou l'utilisation du produit, de la matière ou des fournitures.

- 3.2.1 Cette approche ne doit être envisagée que dans des situations où les antécédents indiquent une production de qualité uniformément élevée. Il serait inutile de tenter de valider une «situation» où la production serait irrégulière.

- 3.3 **Validation rétrospective** s'applique lorsque des produits, des matières premières ou des fournitures (p. ex bouteilles, septums) sont produits de façon courante à l'aide d'un procédé de stérilisation par irradiation et qu'il existe des données précises et complètes sur les matières, le procédé et les essais. Dans ce cas peu probable, la validation peut être basée uniquement sur des données historiques. Il faut noter ce qui suit :

- 3.3.1 Il faut déterminer que le produit, la matière ou les fournitures ont été traités constamment par le même procédé (c.-à-d. que la même dose a été utilisée) et que l'équipement de stérilisation par irradiation a été utilisé conformément aux BPF.
- 3.3.2 Les données historiques doivent pouvoir démontrer que le produit, la matière ou les fournitures étaient cliniquement efficaces.
- 3.3.3 Les données se rapportant aux périodes où des procédés de stérilisation différents ont été utilisés devraient être utilisées pour comparer les effets des différents procédés sur le produit, la matière ou les fournitures. Les différences du produit, de la matière ou des fournitures attribuables aux différents procédés utilisés lors des périodes de collecte des données doivent être évaluées et signalées.

4. DOCUMENTATION RELATIVE À LA VALIDATION DU PROCÉDÉ

L'information suivante doit être préparée sous forme de résumé en vue de l'inspection et de l'évaluation réalisées par le service pertinent de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

La documentation relative à la validation du procédé doit comprendre les documents suivants, sans toutefois s'y limiter :

- 4.1 protocole de validation du procédé (section 5);
- 4.2 documents de référence (p. ex. méthodes d'essai courantes, données sur l'étalonnage des instruments, méthodes d'utilisation de dispositifs de mesure, procédures de contrôle des modifications) (sections 8 et 9);
- 4.3 protocole de qualification du produit (section 11);
- 4.4 protocole de qualification de l'équipement (section 12);
- 4.5 documentation sur le personnel (section 6);
- 4.6 données relatives à la validation du procédé réunies dans le cadre des diverses activités de validation (p. ex. essais, études, recherche de références) (sections 13 et 14).
- 4.7 rapport récapitulatif de la validation du procédé (sections 7 et 18), dont des rapports ou des évaluations sur des activités de validation de procédés, présentés en annexe.

Chacun de ces documents est traité dans les sections suivantes qui décrivent plus en détail l'élaboration du protocole, les données qu'il faut recueillir et l'information résumée à présenter à la Direction générale dans les cas où l'on cherche à obtenir l'autorisation d'utiliser un procédé d'irradiation dans le cadre des BPF d'un produit donné.

5. ÉLABORATION ET CONTRÔLE DU PROTOCOLE

- 5.1 Chaque activité d'un programme de validation de procédé dans le cas d'un procédé de stérilisation spécifique d'un produit doit être fondée sur des méthodes et des procédures écrites, détaillées, pré-établies et approuvées. La collecte de l'information concernant des méthodes et procédures, tant spécifiques que génériques, de l'information sur un procédé, un produit, une matière ou des fournitures, l'information pertinente sur la logistique et l'administration ainsi que les documents de référence pertinents constitue le protocole de validation du procédé.
- 5.2 Pour tous les programmes de validation de procédé fondés sur des approches de validation qui exigent des activités de production de nouvelles données (approches de validation prospective et concomitante), il est recommandé d'élaborer une procédure «générique» de contrôle des modifications, de la documenter et de l'appliquer. L'objet de cette procédure sera de réduire le risque que des modifications non autorisées, qu'elles soient délibérées ou accidentelles, soient apportées au protocole, aux méthodes ou aux fournitures ou aux procédures, au procédé de stérilisation, ainsi qu'au produit, à la matière ou aux fournitures. De telles modifications seraient de nature à invalider une grande quantité de données.

L'absence d'une procédure de contrôle des modifications pour un programme de validation de procédé donné pourrait jeter un doute sur la validité des nouvelles données fournies dans le cadre du programme.

- 5.3 Le protocole de validation du procédé devrait correspondre à l'approche de validation choisie, tant du point de vue du contenu que de la présentation (voir la section 3). Il devrait renfermer:
- 5.3.1 une description détaillée du procédé à valider et du produit visé, notamment le contexte ou l'environnement physique dans lequel se déroule le procédé;
 - 5.3.2 les objectifs du procédé en ce qui a trait au niveau d'assurance de stérilité requis pour le produit;
 - 5.3.3 les spécifications pré-établies du procédé telles que : limites de températures (le cas échéant), dose minimale requise, dose maximale à ne pas dépasser, débit de dose (le cas échéant), charge microbienne maximale acceptable du produit avant le traitement, etc.;
 - 5.3.4 une description de l'équipement et des systèmes auxiliaires pertinents qui seront utilisés pour administrer le «procédé». Cette description devrait comprendre les caractéristiques de performance pertinentes de chaque système, sous-système ou pièce d'équipement;
 - 5.3.5 une description du «système» de contrôle du procédé (composantes et sensibilité des méthodes et des pratiques);
 - 5.3.6 une liste et une description de toutes les activités (essais, études, collecte de données, etc.) du programme de validation du procédé;
 - 5.3.7 la méthodologie de contrôle de la performance de l'équipement, des systèmes auxiliaires pertinents et de tout le procédé durant les études de validation du procédé (si différente du système indiqué en 5.3.5);
 - 5.3.8 toutes les méthodes d'essais en laboratoire;
 - 5.3.9 une liste du personnel responsable de la coordination, de la réalisation, de l'évaluation et de l'homologation de chaque activité du protocole, ainsi que de la réalisation de l'évaluation finale avant l'homologation interne du procédé ou avant la demande d'homologation par l'organisme de réglementation;
 - 5.3.10 une procédure de contrôle des modifications apportées au procédé et au protocole, le cas échéant (voir 4.2);
 - 5.3.11 un plan d'action expliquant ou définissant la succession et le minutage des activités.

- 5.4 Une fois le protocole approuvé, les activités de validation d'un procédé donné peuvent commencer. L'objectif bureaucratique du programme est de produire un rapport récapitulatif de la validation du procédé et un dossier de documentation de validation. Lorsque le procédé est considéré «acceptable», il est alors «validé».

6. PERSONNEL ET DOCUMENTATION SUR LE PERSONNEL

Il importe de conserver la documentation nécessaire (y compris les preuves pertinentes) attestant de l'expérience et de la formation des principaux employés chargés d'effectuer les études de validation. Dans le cas des validations de procédés destinées à être présentées à la Direction générale, cette documentation sur le personnel est exigée.

- 6.1 Le personnel qualifié doit veiller à ce que le protocole ainsi que la méthodologie utilisée pour les tests soient élaborés de façon rigoureuse tant sur le plan technique que scientifique, et que toutes les études soient évaluées et homologuées correctement.
- 6.2 Tout le personnel qui est appelé à effectuer des essais doit être formé et expérimenté dans l'utilisation de l'équipement et des appareils de mesure, la manutention du produit et l'exécution des méthodes d'essai.

7. EXAMEN DES DONNÉES ET «HOMOLOGATION» DES ÉTUDES

- 7.1 Toutes les informations ou les données produites dans le cadre du protocole doivent être évaluées en fonction des exigences du protocole par des personnes qualifiées, qui doivent établir si elles satisfont ou non aux exigences. Il doit y avoir des documents écrits étayant l'évaluation et la conclusion.
- 7.1.1 Les évaluations doivent être effectuées à mesure que les informations sont disponibles.
- 7.1.2 Si les évaluations montrent que les critères du protocole n'ont pas été respectés, les répercussions sur le procédé de stérilisation ou l'activité et le programme de validation, de même que la pertinence des exigences du protocole doivent être étudiées et documentées.
- 7.1.3 La non-adhésion aux exigences du protocole exige toujours une évaluation critique documentée des répercussions sur l'essai, l'étude ou l'activité et le programme.
- 7.2 L'«homologation» finale (jugement positif) d'un programme de validation de procédé doit spécifier les paramètres établis du procédé (voir les sections 4.7 et 5.4).

8. CONSIDÉRATIONS LIÉES AU LABORATOIRE

- 8.1 Toutes les épreuves de laboratoire, notamment la détermination de la valeur D_{10} des espèces microbiennes (le cas échéant), doivent être confiées à un laboratoire compétent lorsqu'elles ne peuvent pas être faites à l'interne.
- 8.2 La méthodologie détaillée de toutes les épreuves de laboratoire doit être disponible par écrit.
- 8.3 Il faut prévoir dans le protocole de l'étude un système qui permet de vérifier et de documenter la pertinence et la compétence du laboratoire, que ce soit un laboratoire interne ou externe.

9. INSTRUMENTATION

- 9.1 La plage de mesure, la précision, la reproductibilité et le temps de réponse de tous les instruments de contrôle et d'enregistrement associés au stérilisateur et à l'équipement auxiliaire doivent être tels qu'ils permettent de montrer que les conditions du procédé sont respectées.
- 9.2 Tous les instruments de contrôle et d'enregistrement du procédé associés au stérilisateur et à l'équipement auxiliaire doivent être étalonnés avant de procéder à une validation du procédé. Les normes utilisées pour l'étalonnage doivent être identifiables à des normes nationales ou internationales. Les procédures d'étalonnage écrites doivent préciser les méthodes à utiliser et elles doivent figurer dans la documentation relative à la validation.
 - 9.2.1 Les instruments qui servent à mesurer la dose, tant dans la technique de stérilisation à l'aide d'un faisceau d'électrons que celle faisant appel aux rayons gamma, et qui exigent un étalonnage sont : les spectrophotomètres, les jauges d'épaisseur et les enregistreurs de température (au besoin).
 - 9.2.2 Un nouvel étalonnage doit être exigé et documenté après tout entretien des instruments et, dans les cas des instruments qui mesurent la dose, avant et après chaque validation effectuée dans le cadre des essais de répartition de la dose.
 - 9.2.3 Les dossiers de chaque étalonnage, y compris les résultats effectivement obtenus, doivent être conservés.
 - 9.2.4 Les dosimètres ne sont pas des «instruments», mais ils s'agit d'éléments critiques exigeant un étalonnage et une homologation conformément à une norme nationale ou internationale reconnue.
 - 9.2.5 Les instruments doivent faire l'objet d'un programme d'entretien préventif écrit.

9.2.6 Les instruments servant à contrôler le procédé sont particuliers à chaque système de stérilisation par irradiation et doivent donc être précisés dans la documentation décrivant le système. On doit renvoyer à cette documentation pour les détails décrivant la fréquence d'étalonnage nécessaire et les méthodes à utiliser pour un nouvel étalonnage.

10. SUCCESSION DES ACTIVITÉS RECOMMANDÉE

- 10.1 Un «programme de qualification du produit» bien appliqué doit précéder la validation du procédé, et la documentation relative à la qualification du produit doit faire partie intégrante de la documentation relative à la validation du procédé. La qualification du produit révèle les effets (ou l'absence d'effets) du traitement par irradiation sur le produit et établit les principaux paramètres du traitement. Le terme «produit» dans la présente section désigne les matières premières ou les produits finis, et il comprend également tous les matériaux d'emballage qui viennent en contact intime avec le produit au cours du procédé d'irradiation.
- 10.2 Il est également nécessaire de montrer que le système d'irradiation (les contrôles et l'équipement) convient au procédé, et qu'il est entretenu et fonctionne conformément aux BPF. Par conséquent, un «programme de qualification de l'équipement» bien appliqué doit précéder la validation du procédé, et la documentation relative à la qualification de l'équipement doit également faire partie intégrante de la documentation relative à la validation du procédé.
- 10.3 Les trois sections suivantes décrivent en détail comment chacun de ces «programmes», soit la qualification du produit, la qualification de l'équipement et, enfin, la validation du procédé, doit être appliqué.

11. QUALIFICATION DU PRODUIT

- 11.1 Un programme de qualification du produit révèle les effets du traitement par irradiation sur le produit. Le résultat le plus important de la qualification du produit est la détermination de la **dose maximale tolérée** ($D_{\max T}$) pour le produit. On détermine également la **dose maximale pour le procédé** ($D_{\max P}$) et la **dose minimale pour le procédé** ($D_{\min P}$).

La **dose maximale tolérée** est la dose de rayonnement qui provoque un changement inacceptable dans le profil analytique du produit pharmaceutique. Il est possible de choisir une dose de rayonnement à laquelle aucun changement du profil analytique du produit n'est décelé. Il est important dans les premières étapes de la qualification du produit, de soumettre ce dernier à une gamme variée de doses de rayonnement. Cela permet d'évaluer rapidement la capacité du produit de supporter l'irradiation et de trouver la dose de rayonnement précise à utiliser pour les essais ultérieurs.

- 11.2 Avant de commencer toute détermination de la $D_{\max T}$ pour le produit, il est essentiel de déterminer si l'un ou l'autre des constituants du produit a reçu antérieurement un traitement par irradiation. Les effets des rayonnements sont cumulatifs. Ainsi, un traitement par irradiation antérieur aura un effet sur l'interprétation des expériences de dose-effet.
- 11.3 La **dose maximale pour le procédé** ($D_{\max P}$) dans le cas d'un produit ne doit pas dépasser la $D_{\max T}$ pour ce produit. On la détermine en faisant appel à son jugement. On la fixe habituellement à une valeur inférieure à la **dose maximale tolérée** pour s'assurer que le produit n'est pas surexposé. Tout dépend du plan de chargement du produit et des paramètres physiques de l'irradiateur, tel l'intensité de la source par exemple.
- 11.4 Le troisième facteur est la **dose minimale pour le procédé** ($D_{\min P}$). La **dose minimale pour le procédé** se détermine en fonction du plan de chargement du produit, de la densité de ce dernier et des caractéristiques opérationnelles de l'irradiateur. Le ratio **dose maximale pour le procédé/dose minimale pour le procédé**, soit le ratio D_{\max}/D_{\min} , est l'élément clé d'un traitement efficace par irradiation.
- 11.5 APPROCHES DE QUALIFICATION DU PRODUIT
- 11.6 **Qualification prospective** : La $D_{\max T}$ sera la dose qui procure le SAL le plus élevé sans que le produit ne perde ses propriétés fonctionnelles (c.-à-d. qu'il n'y a aucune perte d'activité). En effet, toutes les études toxicologiques et cliniques seront effectuées au moyen du produit irradié.
- 11.6.1 **Qualification concomitante** : On utilisera cette approche dans le cas d'un produit existant dont on veut augmenter le SAL. La $D_{\max T}$ sera la dose la plus élevée qui ne modifie aucunement le profil analytique et les propriétés physiques du produit. Dans ce cas, le SAL qu'il sera possible d'obtenir sera limité par la nécessité de n'apporter aucune modification au profil analytique du produit et d'éviter ainsi de soumettre le produit à de nouveaux essais de toxicité.

Il sera nécessaire dans ce cas de noter attentivement les changements du profil analytique et d'utiliser dans le programme d'essai un niveau d'irradiation qui produira des changements et de démontrer que les techniques d'analyse peuvent déceler ces changements. [Observation : Comme les médicaments sont habituellement administrés sur de courtes périodes, les effets à long terme de changements mineurs seront moins importants pour certains médicaments. Toutefois, dans le cas des médicaments administrés sur une longue période, il peut être nécessaire d'envisager des essais toxicologiques. Dans ce cas, il serait préférable d'utiliser l'approche de validation prospective.]

11.6.2 **Qualification rétrospective** : La qualification rétrospective ne peut être utilisée que pour les matières premières qui ont déjà été traitées par irradiation. Une telle qualification serait effectuée en vue de normaliser les propriétés des matières premières utilisées. Les valeurs de $D_{\max P}$ et de $D_{\min P}$ seront dans ce cas des valeurs importantes à fournir.

[Observation : On peut satisfaire aux spécifications concernant le nombre limite de micro-organismes de bien des façons. Différents fournisseurs de matières premières peuvent utiliser différentes méthodes pour y arriver. Le même fournisseur pourrait choisir une méthode différente selon le coût ou l'accessibilité des méthodes. Il est évident que chaque méthode aura son propre impact sur les propriétés de la matière première, et que le comportement de cette dernière pourra s'en trouver modifié dans le procédé de formulation ou de fabrication.]

12. QUALIFICATION DE L'ÉQUIPEMENT

Avant de commencer les études, il est nécessaire de qualifier l'équipement d'irradiation. En règle générale, c'est l'opérateur de l'équipement d'irradiation qui s'en charge. Dans les cas où l'équipement d'irradiation fait partie des installations de l'entreprise pharmaceutique, cette documentation devrait déjà exister. La qualification de l'équipement porte sur deux points précis : la conception et l'installation d'une part et le fonctionnement d'autre part.

12.1 Conception et installation de l'équipement

12.1.1 Nouveaux établissements — Dans le cas des nouveaux établissements, la qualification commence par la détermination des exigences en matière de conception et d'installation.

12.1.1.1 Conception — Les exigences écrites doivent mentionner : les principaux matériaux de construction, la source d'irradiation, le système de transport du produit dans l'irradiateur, les services auxiliaires et les systèmes d'alimentation, les systèmes de contrôle, les systèmes de surveillance et d'alarme, y compris les tolérances quant à la réponse et la précision de ces instruments, ainsi que les spécifications concernant la performance. Toutes ces exigences doivent être compatibles avec le produit, la présentation du produit et les spécifications établies du procédé.

12.1.1.2 Installation de l'équipement — La qualification de l'installation (mise en service) du nouvel équipement doit être fondée sur une procédure écrite et les résultats doivent être documentés. La procédure doit permettre de vérifier que les modifications apportées à la conception sont documentées dans les plans «conformes à l'exécution» et dans tous les manuels, et que les spécifications concernant la performance sont respectées. Lorsque l'équipement ne satisfait pas à ces spécifications, il ne serait pas valide de l'utiliser pour le traitement.

12.1.1.3 Tous les paramètres de conception et d'installation doivent être documentés et homologués avant la qualification opérationnelle de l'équipement.

12.1.2 Établissements existants — Dans le cas des établissements existants, il n'est pas nécessaire de fixer des exigences en matière de conception et d'installation. Le travail a déjà été fait. Toutefois, la «qualification» exige de définir la conception de l'équipement existant en vue de confirmer que l'équipement satisfait aux spécifications de performance indiquées. Dans la plupart des cas, on peut y arriver grâce aux dossiers et à la documentation qui existent déjà.

L'équipement est ensuite évalué selon sa capacité de satisfaire aux spécifications définies du procédé, ce qui permet de déterminer toute amélioration ou modification des procédures nécessaires pour satisfaire aux exigences du procédé.

12.1.2.1 Il importe de documenter les modifications en indiquant qu'elles ont été exécutées conformément à des exigences prédéterminées et en attestant qu'ainsi modifié, l'équipement peut être soumis aux épreuves de validation.

12.2 Fonctionnement de l'équipement

La qualification opérationnelle consiste à vérifier la régularité de la performance de l'équipement sur toute l'étendue prévue et réelle de son fonctionnement à l'aide du produit réel ou d'un produit simulé dans l'emballage et la configuration de chargement spécifiés.

12.2.1 Il y a lieu de faire au moins trois cycles d'essai qui démontrent, documents à l'appui, que:

- les appareils de contrôle, les systèmes d'alarme, les dispositifs de surveillance et les indicateurs de fonctionnement fonctionnent correctement;
- la dose de rayonnement administrée est maintenue;
- les procédures écrites rendent fidèlement compte du fonctionnement de l'équipement;
- les paramètres de fonctionnement prédéterminés au début de chaque cycle d'essai sont atteints.

12.2.2 Les études subséquentes ne seront considérées adéquates que si le fonctionnement de l'équipement a été validé (qualifié) pour le produit concerné, son emballage et sa configuration de chargement, de même que pour sa capacité d'administrer le traitement requis (défini dans les spécifications du procédé établies).

13. VALIDATION DU PROCÉDÉ

La validation du procédé comprend, sans s'y limiter, les éléments suivants : l'approche de stérilisation choisie, les études de répartition de la dose, les profils de chargement du produit, les études de réduction de la charge microbienne, les interruptions de «cycle» et le contrôle de la température du produit. Ces éléments seront abordés dans les sections suivantes.

13.1 Approche de stérilisation

On peut avoir recours à trois approches de base dans l'élaboration d'un procédé de stérilisation par irradiation: la **stérilisation par la méthode de surdestruction**, la **stérilisation basée sur la charge microbienne** et la **stérilisation basée sur la charge d'une espèce donnée de micro-organisme**.

13.1.1 La méthode de **surdestruction** est utilisée habituellement lorsque le produit peut supporter des doses de rayonnement supérieures à 25 kGy sans effet néfaste. Elle est basée sur les hypothèses relatives à la pire charge microbienne. Par conséquent, la charge microbienne et les données de résistance propres à un produit donné ne sont pas requises. L'irradiateur et les paramètres de chargement du produit sont choisis pour assurer que le produit reçoit la dose minimale ($D_{\min P}$) de 25 kGy et que la dose maximale tolérée ($D_{\max T}$) n'est pas dépassée.

13.1.2 L'approche **basée sur la charge microbienne** est expliquée en détail dans AAMI Guidelines (référence 19.1). Lorsqu'on utilise cette approche, il faut démontrer que la charge microbienne du produit pharmaceutique est de même nature que celle prévue par les calculs de l'AAMI. Cette approche n'est valable que dans les cas où la charge microbienne du produit (avant traitement) est uniforme et qu'il est possible de le prouver. Il en résulte une dose de traitement correspondant aux besoins réels (charge microbienne réelle), laquelle est inférieure à la dose de 25 kGy, une dose très élevée (pour les produits pharmaceutiques). On incite fortement le lecteur à se procurer un exemplaire de la référence 19.2, car une bonne compréhension de cette approche est nécessaire pour bien comprendre l'approche suivante, l'approche **basée sur la charge d'une espèce donnée de micro-organisme**.

13.1.3 L'approche **basée sur la charge d'une espèce donnée de micro-organisme** convient tout particulièrement à l'industrie pharmaceutique, car elle lie la dose de rayonnement à administrer à l'organisme le plus résistant de la population composant la charge microbienne du lieu de fabrication. La distribution de cette population devrait tendre significativement vers les organismes sensibles à l'irradiation, surtout dans les lieux où l'on effectue un traitement aseptique. Une dose beaucoup plus faible de rayonnement devrait donc être nécessaire pour obtenir la stérilisation. Pour que cette méthode soit efficace, il faut effectuer des études de répartition de la dose pour déterminer le plan de chargement du produit permettant d'obtenir le meilleur ratio D_{\max}/D_{\min} possible (voir 13.2).

Les études de validation doivent confirmer que le produit placé en position de recevoir la D_{\min} **reçoit effectivement la dose minimale** et que le produit placé en position de recevoir la D_{\max} **ne reçoit pas une dose supérieure** à la dose maximale pour le procédé ($D_{\max P}$).

13.2 Études de répartition de la dose

Les études de répartition de la dose servent à déterminer les positions correspondant à la D_{\max} et à la D_{\min} dans le mécanisme de transport de l'irradiateur pour le produit dans sa configuration de chargement prédéterminée; et à confirmer que la dose de rayonnement que reçoit le produit ne varie pas en dehors des spécifications du procédé.

- 13.2.1 Ces études devraient être effectuées conformément à des procédures écrites, à l'aide de dosimètres étalonnés par comparaison à un étalon connu et placés à des endroits stratégiques (voir référence 19.1).
- 13.2.2 L'emplacement de chaque dosimètre devrait être documenté. Les dosimètres devraient être répartis uniformément dans le système de transport ou d'irradiation.
- 13.2.3 Les dosimètres devraient pouvoir mesurer la dose sur toute la gamme prévue.
- 13.2.4 Les données de tous les cycles d'essai devraient être réunies en une cartographie de doses pour chaque système de transport de produit ou dispositif d'irradiation.
- 13.2.5 Les études de répartition de la dose doivent être exécutées pour chaque configuration différente de chargement du produit et chaque taille de produit.
- 13.2.6 Les études devraient prouver que les exigences en matière d'uniformité de la dose, qui figurent dans les spécifications du procédé, sont régulièrement satisfaites.
- 13.2.7 L'incapacité de démontrer une régularité de fonctionnement à l'intérieur des paramètres définis d'uniformité de la dose empêche la validation du cycle de stérilisation spécifié. Chaque cycle d'essai devrait être évalué. Tous les essais réalisés devraient être homologués.

13.3 Profils de chargement du produit

La configuration du produit dans le mécanisme de transport vers l'irradiateur est très importante pour obtenir le ratio D_{\max}/D_{\min} spécifié et les doses spécifiés qui sont essentielles pour maintenir l'intégrité du produit et le SAL voulu. Une «carte» détaillée de la façon dont le produit doit être placé dans le mécanisme de transport fait partie de la documentation sur la validation du procédé. Il est important de réaliser la possibilité que le chargement d'un produit soit mal exécuté et les effets qui peuvent en résulter.

13.4 Études de réduction de la charge microbienne

- 13.4.1 Des études de réduction de la charge microbienne doivent être effectuées au début pour assurer que le produit n'a pas un effet de radioprotection sur la population microbienne.
- 13.4.2 Pour déterminer la charge microbienne qui sera utilisée pour l'étude, il faut tenir compte de la variation de cette charge d'un lot à l'autre (espèces et nombre de micro-organismes).
- 13.4.3 Une épreuve faisant appel à la pire charge microbienne à l'aide de *B. pumilus* est acceptable si le produit supporte l'irradiation. Dans tous les autres cas, il faut utiliser le micro-organisme dont la valeur D_{10} est la plus élevée et qui se retrouve dans la population naturelle d'après les échantillons prélevés dans l'environnement.
- 13.4.4 L'épreuve de charge microbienne devrait être exécutée à une dose sub-létale à l'aide de l'une des méthodes de l'AAMI (voir référence 19.1).
- 13.4.5 L'épreuve de charge microbienne peut être exécutée en même temps que les études de répartition de la dose.
- 13.4.6 La mise en place des charges microbienne doit être définie par écrit. Les charges doivent être situées le plus près possible de la position correspondant à la D_{min} et le plus près possible de l'un des dosimètres lorsque des études de répartition de la dose sont effectuées en même temps.
- 13.4.7 Il faut exécuter au moins trois cycles d'essai pour chaque configuration de charge à l'étude.
- 13.4.8 Il faut consigner le type d'organisme, la valeur D_{10} , l'importance de la charge microbienne, le numéro de lot, l'emplacement des charges et les résultats des essais de croissance.

13.5 Interruption du «cycle»

13.5.1 Pour le procédé d'irradiation par les rayons gamma

- 13.5.1.1 Il est nécessaire de préciser, pour chaque produit, le laps de temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du cycle de remplissage et le début de la stérilisation. En règle générale, tout le lot de production d'un produit pharmaceutique serait exposé simultanément à la source de rayons gamma (sauf exceptions dans le cas de volumes très importants de médicaments). Dans le cas des produits traités par un faisceau d'électrons, où chaque unité est exposée individuellement, cette période couvrirait le début du traitement de la première unité jusqu'à la stérilisation de la dernière unité.

13.5.1.2 Il peut être nécessaire, pour des raisons mécaniques, de sécurité ou de fonctionnement, de fermer la source d'irradiation en cours de «traitement» et d'interrompre ainsi la stérilisation. Dans le cas des produits qui permettent la croissance microbienne, il sera nécessaire de définir la durée maximale autorisée d'une interruption en rapport avec le traitement reçu au moment de l'interruption. [p. ex. dans le cas de la **stérilisation par les rayons gamma**, si l'interruption se produit avant que 50 % de la dose n'ait été administrée et que l'interruption est suffisamment longue pour permettre la croissance de micro-organismes, il faut une procédure définissant comment traiter le produit : continuer le traitement, redémarrer le traitement ou rejeter le produit. Lorsque plus de 50 % de la dose a été administrée, il serait admissible de poursuivre le cycle, car la charge microbienne serait insuffisante pour donner une croissance. Dans le cas de la **stérilisation par un faisceau d'électrons**, il sera nécessaire de déterminer si une unité donnée a été complètement irradiée au moment de l'interruption. Le facteur ayant trait au retard pour les autres unités a déjà été défini.]

[Observation : cette tâche pourrait être considérée comme faisant partie de la qualification du produit si on estimait qu'une interruption du cycle serait cruciale pour l'efficacité de stérilisation du produit.]

13.5.2 Pour le procédé d'irradiation par faisceau d'électrons

Il est nécessaire de préciser, pour chaque produit, le laps de temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du cycle de remplissage et la **fin** de la stérilisation. Ceci parce que chaque unité du lot (une unité pouvant signifier ici une fiole ou un carton) est exposée séquentiellement au faisceau d'électrons. Ainsi, un produit non exposé pourrait permettre la croissance microbienne dans l'attente du traitement. Il s'agit donc là d'une différence importante entre les traitements par les rayons gamma et par faisceau d'électrons.

13.5.3 Pour les deux procédés

Pour les deux procédés, il sera nécessaire de prévoir une procédure appropriée indiquant quelle personne l'opérateur doit contacter en cas d'interruption du «cycle» ou d'un retard à commencer ou à terminer un «cycle» d'irradiation.

13.6 Contrôle de la température

Dans le cas des produits sensibles à la température, il sera nécessaire de documenter la plage de températures autorisée pour le produit dès son arrivée dans l'établissement d'irradiation et la durée d'irradiation avant que la température du produit n'atteigne le niveau maximal toléré. Il pourra être nécessaire de refroidir le produit au cours du procédé d'irradiation. Il faut préciser les moyens à prendre dans

ce cas. Ce type d'information fera partie intégrante de la documentation relative à la validation du procédé.

14. CONTRÔLE DU PROCÉDÉ POST-VALIDATION

- 14.1 Il importe de vérifier régulièrement le procédé de stérilisation pour s'assurer que les conditions sont conformes à celles établies. Toutes ces vérifications doivent être versées au dossier et documentées.
 - 14.1.1 Les exigences relatives à l'existence et à l'application de procédures efficaces et régulières de surveillance du procédé doivent être mentionnées dans le protocole de validation.
 - 14.1.2 Les charges microbiennes doivent être documentées lorsque des essais de réduction sont effectués dans le cadre des procédures régulières de surveillance du procédé. Les détails relatifs à l'emplacement de la charge ainsi qu'au nombre et au type de micro-organismes, ainsi que le numéro du lot doivent être consignés dans les dossiers, avec les résultats des essais.
 - 14.1.3 Les écarts par rapport aux conditions de traitement définies doivent être documentés, examinés et évalués pour ce qui est de leur impact sur le produit et les objectifs du procédé. En l'absence d'évaluateurs compétents, le procédé de stérilisation devrait automatiquement être considéré comme compromis.
- 14.2 Dans le cas des approches de stérilisation basées sur l'une ou l'autre des méthodes faisant appel à la charge microbienne, il faut prélever des échantillons servant à effectuer les essais courants sur la charge microbienne et obtenir des données pour chaque lot de médicament pendant une période initiale suffisante pour définir les limites concernant les espèces et le nombre d'organismes, de façon à documenter et à contrôler adéquatement les variations saisonnières ou opérationnelles.
 - 14.2.1 Les échantillons prélevés au début et à la fin de l'opération de remplissage doivent servir à déterminer les isolats de produit les plus résistants.
 - 14.2.2 Pour tout procédé de stérilisation validé, il importe de déterminer la charge microbienne maximale et la résistance maximale des micro-organismes pour le lieu de travail.
 - 14.2.3 Des valeurs supérieures à celles établies au paragraphe 14.2.2 doivent être considérées comme susceptibles de compromettre le procédé de stérilisation.
- 14.3 Pour s'assurer que l'équipement et les systèmes auxiliaires du procédé fonctionnent conformément aux spécifications du protocole, il faut rédiger un programme d'entretien périodique de chaque pièce d'équipement définie dans le protocole.

L'exécution de ces programmes d'entretien doit faire l'objet d'une surveillance périodique.

- 14.3.1 Le programme d'entretien doit indiquer en détail les éléments à vérifier ainsi que la fréquence d'entretien et d'étalonnage des dispositifs de contrôle, et exiger le maintien de dossiers détaillés de toutes les tâches d'entretien réalisées.
- 14.3.2 L'exécution du programme et les dossiers connexes doivent être régulièrement examinés par un personnel compétent selon un calendrier lui permettant d'assurer que le procédé n'a pas été compromis.

15. ALLÉGATIONS CONCERNANT LE PRODUIT TRAITÉ

Le niveau d'assurance de stérilité doit être basé sur l'utilisation prévue ou indiquée du produit final et sur sa capacité de supporter un traitement après conditionnement. Une étude de répartition de milieu fournit un taux de contamination (p. ex. 1×10^{-3}), mais l'unité en question peut renfermer plus d'un organisme. Par conséquent, dans le cas des produits finals sous forme d'unités (c.-à-d. non en vrac), il est préférable de considérer, au départ, que chaque unité renferme un organisme.

- 15.1 **Niveaux d'assurance de stérilité** — À partir des études sur la charge microbienne, l'organisme dont la valeur D_{10} est la plus élevée doit être utilisé comme le contaminant le plus probable. D'après la détermination de la $D_{\min P}$, la dose de rayonnement administrée indiquera le niveau d'assurance de stérilité obtenu.

Stérilisation après conditionnement — $D_{\min P}/D_{10} \Rightarrow 6$

Assurance de stérilité améliorée — $D_{\min P}/D_{10} < 6$

Par exemple, la $D_{\min P}$ est 3 kGy et la D_{10} de l'organisme le plus résistant est 0,3 kGy; $3/0.3 = 10$, une allégation de stérilisation après conditionnement peut donc être faite. Si, toutefois, la valeur de D_{10} est 1 kGy, alors $3/1 = 3$, et une allégation d'assurance de stérilité améliorée peut être faite.

- 15.2 **Apyrogénicité** — Il faut réaliser que pour les produits où cet attribut est crucial, un traitement par les rayons gamma peut constituer une amélioration par rapport au traitement aseptique (voir références 19.8 et 19.9).

Il est essentiel d'établir que le niveau initial de pyrogènes est faible et que, si des organismes sont présents, les possibilités de croissance (et ainsi de production d'endotoxines) sont limitées au minimum au cours de la période s'écoulant entre la fin de la fabrication et le moment de l'irradiation (surtout dans le cas des produits liquides non préservés). Cette dernière exigence peut entraîner des restrictions sur le mode de transport et/ou les conditions d'entreposage entre le moment de la fabrication et le moment de l'irradiation.

L'irradiation par les rayons gamma **n'est pas** recommandée comme méthode de dépyrogénéation.

16. REQUALIFICATION

- 16.1 Toute modification à un système ou à un procédé de stérilisation doit avoir été autorisée dans le cadre de la procédure de contrôle des modifications ou doit être exigée dans le cadre d'un programme d'entretien préétabli.
- 16.2 La requalification vise à certifier que les modifications apportées à un système de stérilisation n'ont pas invalidé les conditions énoncées dans le protocole de validation.
- 16.3 Le protocole de requalification définit les modifications apportées au système ou à ses composantes qui nécessitent un exercice de requalification. Certaines composantes qui exigent d'être remplacées conformément au programme d'entretien préétabli peuvent être considérées comme **n'ayant pas** d'effet sur le procédé et n'exigent donc pas une requalification du procédé.
- 16.4 Le processus de requalification fait l'objet d'une procédure écrite qui exige que les critères d'évaluation soient basés sur les paramètres et limites de validation originaux.
- 16.5 Les modifications qui exigent une requalification de l'équipement sont, entre autres, les suivantes:
- le remplacement ou la régénération de la source d'irradiation;
 - le remplacement des minuteries de cycle;
 - les modifications apportées au(x) mécanisme(s) de transport;
 - un nouveau lot de dosimètres ou un autre type de dosimètre.
- 16.6 Le chargement du produit doit être requalifié lorsque des modifications apportées au mécanisme de transport peuvent avoir des effets sur la répartition de la dose.
- 16.7 De nouvelles configurations de chargement, de nouveaux systèmes contenant/fermeture et de nouveaux paramètres associés au cycle de stérilisation sont des modifications qui exigent une validation puisque les conditions énoncées à la section 16.3 ne pourraient s'appliquer.
- 16.8 Les essais effectués aux fins de requalification de l'équipement doivent être bien documentés, et les résultats, comparés aux résultats des essais originaux et évalués sur la même base que ces derniers. Si les résultats sont satisfaisants, le système peut être homologué de nouveau, sinon, le système ou le procédé modifié doit être soumis à un nouveau programme de validation.

17. DOCUMENTATION REQUISE DANS UNE PRÉSENTATION À LA DIRECTION GÉNÉRALE CONCERNANT UN PROCÉDÉ DE STÉRILISATION PAR IRRADIATION

17.1 Documentation sur la population microbienne

17.1.1 **Matières premières** — Indiquer l'organisme qui sera utilisé pour évaluer la dose de rayonnement choisie. Les variations saisonnières ou liées à la source devraient également être portées au dossier pour justifier le choix de l'organisme. Des données devraient être recueillies régulièrement pour chaque lot, lot de fabrication ou expédition de matières premières.

17.1.2 **Produit fini** — Indiquer l'organisme qui sera utilisé pour évaluer le SAL final obtenu. Les variations saisonnières ou liées à l'établissement ou à l'usine doivent également être portées au dossier pour justifier le choix de l'organisme. Ces données pourraient être appuyées par des résultats d'essais de répartition de milieu.

17.1.3 **Lieu de traitement** — Indiquer l'organisme qui sera utilisé pour évaluer le SAL final obtenu. On devrait également porter au dossier les données sur le lieu de formulation, le lieu de remplissage ou de scellage ou tout autre lieu de fabrication où le produit est exposé à l'environnement avant d'être filtré ou soumis à un procédé destiné à réduire sa charge microbienne. Les données suivantes devraient être disponibles :

17.1.3.1 **Établissement existant** — données sur un an au moins, de préférence sur trois ans, et autres données obtenues régulièrement par la suite;

17.1.3.2 **Nouvel établissement** — données obtenues lors de la mise en service et autres données obtenues régulièrement par la suite.

17.1.4 Procédures destinées à modifier les exigences en matière de traitement par irradiation ou de SAL à obtenir en cas de modification de la charge microbienne normale (c.-à-d. variation des espèces de micro-organismes). Ce qui pourrait entraîner une réduction de la dose lorsque des espèces moins résistantes sont observées ou une augmentation de la dose requise à cause de la présence d'espèces dont la valeur D_{10} est plus élevée.

17.2 Documentation sur le produit

17.2.1 **Matières premières** — Lorsque les spécifications de ces matières premières mentionnent des limites microbiologiques, il est important de déterminer quel procédé (ou procédés) est utilisé actuellement pour traiter ces matières en vue de répondre aux spécifications. Il pourra se révéler difficile de retracer l'origine des matières premières, car il arrive souvent qu'elles proviennent de l'étranger et qu'elles soient traitées en vue de la

réduction de la charge microbienne au moyen d'une méthode non précisée. Des résidus d'oxyde d'éthylène ou d'autres fumigants peuvent introduire des impuretés indésirables dans le produit ou entraîner la formation d'autres impuretés par suite de leur irradiation. Ces données doivent être disponibles, mais il n'est pas obligatoire de les présenter. La méthode de réduction de la charge microbienne doit faire partie des spécifications des matières premières, car différentes méthodes peuvent conférer des propriétés différentes à ces matières.

Il faut déclarer que toutes les matières autres que le médicament actif ont fait l'objet d'essais, seules ou combinées au médicament, à l'aide de méthodes d'analyses courantes, et que ces essais n'ont révélé aucune modification de ces matières.

17.2.2 **Produit fini** — Il faudra fournir des données indiquant le profil analytique du produit avant et après l'irradiation. Il est conseillé d'inclure un profil du médicament obtenu lorsque la $D_{\max T}$ a été dépassée de manière à indiquer quels éléments du profil analytique ont été modifiés par l'irradiation. On obtient ainsi certains indices sur le facteur de sécurité correspondant à l'exposition du produit à la dose de rayonnement choisie.

17.2.2.1 **Anciens médicaments** — Lorsque le produit après irradiation présente certaines modifications du profil analytique, il faut analyser ou évaluer ces modifications pour déterminer leurs effets sur la qualité du produit. Certaines modifications auront peu ou pas d'importance, alors que d'autres exigeront un examen plus poussé. Un document récapitulatif devrait indiquer, le cas échéant, quels effets ces modifications du profil analytique pourront avoir sur l'efficacité du produit. Les données appuyant cette conclusion doivent être portées au dossier et présentées sur demande.

17.2.2.2 **Nouveaux médicaments** — Documentation identique à celle présentée actuellement. Tous les essais toxicologiques ou cliniques seront effectués avec la matière irradiée. La documentation, qui doit être portée au dossier, indiquera les effets de l'irradiation sur toutes les composantes du produit final, de même que sur le produit final dans son contenant final.

18. 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 doit comprendre un examen de la capacité du procédé d'irradiation d'atteindre le SAL prévu sans avoir d'effets néfastes sur les propriétés du produit pharmaceutique.

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.

19. RÉFÉRENCES

- 19.1 Organisation internationale de normalisation ISO 11137, Stérilisation des dispositifs médicaux - Prescriptions pour la validation et le contrôle de routine - Stérilisation par irradiation, Genève, Suisse, 1995.
- 19.2 E-Beam Processing in the Medical Device Industry. Barnard, J.W., Medical Device Technology (juin): 34-41, 1991.
- 19.3 Gaining the Competitive Edge with Gamma Sterilization. Brinston, R., Medical Device Technology (juin): 28-33, 1991.
- 19.4 Radiation in the Sterilization of Pharmaceuticals. Jacobs, G., In; Sterile Pharmaceutical Manufacturing. Interpharm Press, 1991.
- 19.5 Radiation Processing Technology for Pharmaceuticals: ed. Reid, B.D., (rédigé par le Sous-comité de la PDA sur la stérilisation par irradiation des préparations injectables). S'adresser à: PDA Office One Penn Center, 1617 JKF Boulevard, Suite 640, Philadelphia, PA 19103.
- 19.6 Genova, T.F., *etal.*, A Procedure for Validating the Sterility of Individual Gamma Radiation Sterilized Production Batches. J. Parenteral Science and Technology 41(1):33-36, 1987.
- 19.7 Genova, T.F., *etal.*, A Procedure for Supplementing the AAMI B1 Method for Validating Radiation Sterilized Products. J. Parenteral Science and Technology 41(4):126-127, 1987.
- 19.8 Guymomard, S. *etal.*, Defining the Pyrogenic Assurance Level (PAL) of Irradiated Medical Devices. Int. J. Pharmaceutics 40:173-174, 1987.
- 19.9 Guyomard, S. *etal.*, Effects of Ionizing Radiations on Bacterial Endotoxins: Comparison Between Gamma Radiations and Accelerated Electrons. Radiat. Phys. Chem. 31(4-6):679-684, 1988.
- 19.10 El-Bagory, I., Reid, B.D., and Mitchell, A.G., The effect of gamma radiation on the tableting properties of some pharmaceutical excipients. Int. J. Pharmaceutics (1994), sous presse.

GLOSSAIRE

Les définitions qui suivent s'appliquent uniquement aux termes utilisés dans le contexte du présent guide. Ils pourront avoir des significations différentes dans d'autres contextes. La norme française (réf. 19.1) a été utilisée comme source.

Lot : Quantité définie de produits en vrac, intermédiaires ou finis, qui sont destinés à être ou censés être uniformes sur le plan des caractéristiques et de la qualité et qui ont été réalisés pendant un cycle défini de production.

Charge microbienne : Nombre total de micro-organismes viables sur ou dans un produit pharmaceutique ou dans l'environnement de fabrication avant la stérilisation.

Niveau d'assurance de stérilité (SAL) : Probabilité prévue de survie d'un micro-organisme sur chaque produit individuel après exposition à un procédé valide de stérilisation. Note : le SAL est normalement présenté sous la forme 10^{-n} .

D_{10} : Dose de rayonnement requise pour tuer 90 pour 100 d'une population microbienne homogène, en supposant que la mort des micro-organismes suit une cinétique de premier ordre.

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

Produit : Terme désignant, selon le contexte, les matières premières, les composantes de l'emballage ou le produit pharmaceutique fini.

D_{maxT} : Dose maximale tolérée par un produit avant que les sous-produits de dégradation n'atteignent une concentration significative.

D_{maxP} : Dose maximale permise pour un procédé, déterminée selon le jugement. Elle est fixée à une valeur inférieure à la D_{maxT} de façon à empêcher tout dommage au produit, mais elle doit être assez élevée pour assurer que la D_{minP} permet d'obtenir le SAL prévu.

D_{minP} : Dose minimale pour un procédé. Cette dose est déterminée d'après la configuration de l'installation d'irradiation et le plan de chargement ou la densité du produit.

Cycle : Période d'irradiation du produit. Elle peut comprendre plus d'une exposition à la source.

Membres du comité BPF

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

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

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

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