



NOTRE MANDAT:

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

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

Guide

Validation de procédés : Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques

Remplace

Émis le:
1 mars 2001

Entrée en vigueur:
1 mai 2001

*Ce document a été révisé le 14 mars 2002, pour refléter les changements apportés à la structure organisationnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Aucun autre changement n'a été apporté au contenu du document.

This document is also available in English.

TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction	3
2.	Approches de la validation	4
3.	Élaboration et contrôle du protocole de validation	5
4.	Personnel	6
5.	Examen des données et homologation des études	7
6.	Considérations liées au laboratoire	7
7.	Instrumentation	7
8.	Étalonnage des indicateurs	8
9.	Développement du cycle de stérilisation	9
10.	Les valeurs «F ₀ » ET «D»	10
11.	Qualification de l'équipement	11
12.	Essais de distribution de la chaleur	13
13.	Essais de pénétration de la chaleur	14
14.	Essais de réduction de la charge microbienne	15
15.	Contrôles post-validation	16
16.	Requalification	17
17.	Documentation	18
18.	Références	21
	Membres du comité BPF	22

1. INTRODUCTION

L'Inspection de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA), de Santé Canada, reconnaît que la stérilisation par la chaleur humide dans l'emballage définitif, lorsqu'elle est réalisable, constitue actuellement la méthode de choix pour assurer la stérilité. Pour assurer la stérilité, tous les produits stériles à base d'eau font l'objet d'une stérilisation terminale par la chaleur humide, à l'exception des produits suivants: cas où la stérilisation terminale par la chaleur humide n'est pas pratique, p. ex. dégradation des produits. Ces cas sont évalués à fond et documentés; les méthodes aseptiques qui ne nécessitent pas l'intervention humaine, p. ex. robotique, formeuse-remplisseuse-scelleuse et système de barrière, peuvent remplacer la stérilisation terminale par la chaleur humide à la condition que les données de validation démontrent qu'elles sont équivalentes.

Le présent document vise à aider les fabricants de formes posologiques de produits pharmaceutiques à établir l'efficacité scientifique des procédés de stérilisation par la chaleur humide, conformément à ce qui est prévu aux paragraphes C.02.004, C.02.011 et C.02.029 du Règlement sur les aliments et drogues. 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 des procédés de stérilisation par la chaleur humide devant faire l'objet d'une évaluation et de décrire des approches qui permettent d'atteindre efficacement cet objectif d'une manière qui soit acceptable pour l'IDGPSA de Santé Canada. D'autres approches qui permettent d'obtenir des résultats équivalents peuvent aussi être acceptables.

La section 17 du présent guide indique la documentation minimale qui est requise pour attester que les procédés de stérilisation par la chaleur humide ont été évalués rigoureusement et qu'ils sont adéquatement contrôlés et validés. Outre le fait qu'elle soit d'une très grande valeur pour le fabricant, cette documentation est essentielle aux spécialistes de l'IDGPSA pour des fins d'inspection et d'évaluation des présentations de drogues.

Le présent guide s'applique exclusivement aux procédés de stérilisation par la chaleur humide. 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.

Environnements pour la fabrication de médicaments soumis à une stérilisation terminale

Les médicaments devant faire l'objet d'une stérilisation par la chaleur humide peuvent être formulés dans un environnement de classe C, à la condition que le produit en vrac formulé passe immédiatement à l'étape de traitement subséquente, p. ex. filtration, stérilisation, de façon à maintenir de faibles nombres de microbes et de particules. La formulation peut se faire dans un environnement de classe D si des mesures additionnelles sont prises pour réduire au minimum la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés.

Les préparations injectables sont remplies dans une aire aseptique d'un environnement de classe B au moins ou de classe A avec à tout le moins une zone de classe C en arrière-plan avant la stérilisation terminale par la chaleur humide.

Les préparations non injectables peuvent être remplies dans un environnement de classe C avant la stérilisation terminale par la chaleur humide.

Note: Les limites recommandées pour la contamination microbienne et le nombre maximal de particules, dans des conditions « non opérationnelles » et « opérationnelles » et par rapport à des normes atmosphériques différentes, sont définies dans les Lignes directrices révisées pour l'article C.02.029 du règlement sur les bonnes pratiques de fabrication de l'IDGPSA.

2. APPROCHES DE LA VALIDATION

La validation des procédés de stérilisation par la chaleur humide peut être effectuée à l'aide de l'une ou l'autre des trois stratégies énumérées ci-après. L'approche choisie doit convenir et être solidement étayée. Il faut insister sur l'importance d'établir l'intégrité du système contenant/fermeture avant la validation du procédé de stérilisation afin de s'assurer qu'on a choisi un système contenant/fermeture adéquat.

2.1 Validation prospective

Cette approche s'applique aux procédés nouveaux ou modifiés et au nouvel équipement. Les études sont réalisées et évaluées, et le procédé et l'équipement sont homologués avant la mise en production.

2.2 Validation concomitante

Cette approche s'applique aux procédés et à l'équipement existants. Les études de validation concomitante sont réalisées durant la production régulière et ne devraient être envisagées que dans le cas des procédés pour lesquels les antécédents de fabrication et de contrôle indiquent une production de qualité uniforme. Les reprises et les défaillances révèlent l'existence de certaines lacunes éventuelles dans les procédés, et il importe de les évaluer afin de déterminer la reproductibilité de la production avant l'établissement des protocoles de validation.

Bien qu'il soit parfois impossible d'avoir accès à des dossiers convenables concernant l'installation de l'équipement, l'absence de ces données ne compromet pas nécessairement le reste des études.

2.3 Validation rétrospective

Cette approche ne peut être appliquée qu'aux produits, aux procédés et à l'équipement existants et n'est fondée que sur des données historiques. En règle générale, les dossiers de production ne sont pas suffisamment détaillés pour permettre la validation rétrospective.

- a) Il faut déterminer que le procédé n'a pas été modifié et que le matériel de stérilisation fonctionne dans les mêmes conditions de construction et de performance que celles qui sont décrites dans les dossiers à considérer. Il faut disposer des dossiers d'entretien et des documents indiquant les modifications qui ont été apportées aux procédés pour étayer ces allégations.
- b) Il ne faut pas exclure les périodes au cours desquelles sont survenues des défaillances. Les défaillances ou les reprises attribuées à un traitement insatisfaisant témoignent de lacunes au niveau du procédé. Il y aurait lieu d'évaluer ces conditions au cours de la période de validation.
- c) Les données relatives à la fabrication, à la maintenance et aux contrôles doivent pouvoir démontrer la rigueur d'étalonnage de l'équipement et des instruments et montrer l'uniformité et la régularité des conditions de stérilisation conformément à ce qui est prévu aux sections 7 à 14.

Note : On trouvera d'autres détails sur des approches de validation différentes dans les Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques de l'IDGPSA.

3. ÉLABORATION ET CONTRÔLE DU PROTOCOLE DE VALIDATION

Chaque stade de l'évaluation de l'efficacité et de la reproductibilité d'un procédé de stérilisation doit être fondé sur un protocole écrit, détaillé et approuvé, qui a été élaboré conformément à l'approche de validation choisie de la façon énoncée à la section 2. Une procédure écrite de contrôle des modifications doit être établie de manière à prévenir toute modification non autorisée du protocole ou du procédé et à limiter les changements au cours d'une phase quelconque des études jusqu'à ce que toutes les données pertinentes aient été évaluées.

Le protocole doit préciser les données détaillées suivantes:

- 3.1 les objectifs du procédé pour ce qui est du type de produit, de la taille du lot, du système contenant/fermeture et de la probabilité de survie qu'on souhaite obtenir avec le procédé;
- 3.2 les spécifications préétablies relatives au procédé, telles que la durée du cycle, la température, les pressions et les modes de chargement;
- 3.3 une description de l'ensemble de l'équipement et des systèmes de soutien, en ce qui concerne le type, le modèle, la capacité, la puissance et la plage de fonctionnement;
- 3.4 les caractéristiques de fonctionnement de chaque système, sous-système et pièce d'équipement décrits à la section 3.3, notamment la sensibilité et la réponse des manomètres, le fonctionnement de la robinetterie, les fonctions des systèmes d'alarme, la précision et la réponse des minuteries, les débits et/ou les pressions de vapeur, les débits d'eau de refroidissement, les fonctions des sélecteurs de cycle,

- l'étanchéité des portes et les caractéristiques des systèmes de ventilation et des filtres;
- 3.5 dans le cas d'équipement nouveau, les exigences en ce qui concerne l'installation et les points de contrôle de l'installation pour chaque système et sous-système;
 - 3.6 dans le cas d'équipement existant, les améliorations à apporter ou toute autre mesure compensatoire; les raisons pour justifier le recours à d'autres méthodes devraient être disponibles;
 - 3.7 la méthodologie à utiliser pour surveiller le fonctionnement de l'équipement et du procédé, laquelle est énoncée dans les Sections 7 à 14;
 - 3.8 toute la méthodologie pour les épreuves en laboratoire;
 - 3.9 le personnel responsable de l'exécution, de l'évaluation et de l'homologation de chaque étape du protocole de validation et de l'évaluation finale avant l'homologation du procédé.

4. PERSONNEL

Il importe de conserver la documentation nécessaire attestant de l'expérience et de la formation de tout le personnel chargé d'effectuer les études de validation;

- 4.1 Le personnel qualifié doit veiller à ce que le protocole de validation ainsi que la méthodologie utilisée pour les tests soient élaborés de façon rigoureuse tant sur le plan technique que scientifique, et que tous les essais soient évalués et homologués correctement.
- 4.2 Tout le personnel qui est appelé à effectuer des tests doit être formé et expérimenté dans l'utilisation de l'équipement et des appareils de mesure.
- 4.3 Le personnel chargé des opérations mécaniques et techniques doit posséder les qualifications nécessaires pour faire fonctionner les stérilisateurs et les équipements annexes et en assurer l'entretien.

5. EXAMEN DES DONNÉES ET HOMOLOGATION DES ÉTUDES

Toutes les informations ou les données produites dans le cadre du protocole de validation 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.

- 5.1 Les évaluations doivent être effectuées à mesure que les informations sont disponibles.

- 5.2 Si les évaluations montrent que les critères du protocole n'ont pas été respectés, les répercussions sur le procédé de même que la pertinence des paramètres du protocole doivent être étudiées et les conclusions documentées.
- 5.3 Il faut considérer que la non-adhésion à la procédure énoncée dans le protocole de validation compromet la validité de l'étude elle-même et il y a alors lieu de procéder à une évaluation critique des répercussions sur l'étude.
- 5.4 L'homologation finale de l'étude de validation doit spécifier les paramètres établis du procédé. Cette information est indispensable à la surveillance post-validation telle qu'elle est décrite à la section 15.

6. CONSIDÉRATIONS LIÉES AU LABORATOIRE

- 6.1 Toutes les épreuves de laboratoire, notamment l'analyse de la valeur «D», doivent être réalisées par un laboratoire compétent. Le laboratoire doit avoir des documents détaillés décrivant les méthodes et les pratiques pour toutes les fonctions de laboratoire.
- 6.2 Dans les cas où l'on fait appel à des laboratoires de l'extérieur, il faut prévoir dans le protocole de l'étude un système qui permet d'évaluer correctement la compétence de ces laboratoires.

7. INSTRUMENTATION

L'étendue de mesure, la précision, la reproductibilité et le temps de réponse de tous les instruments de contrôle et d'enregistrement associés aux stérilisateurs et à l'équipement annexe doivent être tels qu'ils permettent de montrer que les conditions du procédé sont respectées.

7.1 Parmi les instruments devant être étalonnés, mentionnons:

- les thermomètres et les thermosondes;
- les thermocouples;
- les capteurs servant à déterminer la pression à l'intérieur de l'enveloppe et de l'enceinte du stérilisateur;
- les minuteriers;
- les conductimètres pour l'eau de refroidissement, s'il y a lieu;
- les débitmètres pour l'eau/la vapeur;
- les indicateurs de niveau d'eau lorsqu'on utilise de l'eau de refroidissement;
- les thermomètres, notamment ceux qui sont reliés à des thermocouples, ceux qui sont utilisés pour contrôler la température dans l'enceinte du stérilisateur, et ceux qui servent pour les épreuves de laboratoire.

Il faut étalonner ces instruments par rapport à des normes identifiables avant de procéder à la qualification opérationnelle. Les procédures d'étalonnage écrites doivent préciser les méthodes à utiliser, et il faut consigner chaque étalonnage, notamment les résultats réels obtenus.

- 7.2 Un nouvel étalonnage doit être exigé après toute maintenance des instruments et, dans les cas des dispositifs thermosensibles, avant et après chaque validation effectuée dans le cadre des essais de distribution et de pénétration de la chaleur.
- 7.3 L'entretien des instruments doit être prévu dans un programme d'entretien préventif écrit.

8. ÉTALONNAGE DES INDICATEURS

Les indicateurs utilisés dans les études de validation ou utilisés dans le cadre de la surveillance post-validation ou de la requalification doivent être étalonnés.

- 8.1 Indicateurs de paramètres chimiques ou physiques: il faut tester ceux-ci afin de démontrer qu'ils permettent d'obtenir une réponse prédéterminée adéquate à la fois à la température et dans le temps.
 - a) Il importe d'avoir accès aux procédures écrites et détaillées des tests ainsi qu'aux dossiers relatifs aux résultats des tests.
 - b) Il importe d'utiliser les indicateurs avant la date d'expiration écrite et les conserver de manière à en protéger la qualité.
- 8.2 Il importe de tester les bio-indicateurs selon des procédures écrites détaillées pour déterminer la viabilité et pour quantifier l'organisme d'épreuve de même que pour évaluer la réponse temps/température d'exposition. Cela s'applique aux bio-indicateurs disponibles sur place ou achetés dans le commerce.
 - a) Dans le cas des bio-indicateurs commerciaux, il importe d'obtenir une attestation de contrôle indiquant la valeur «D» du lot. Cette quantification est acceptable si la numération du fournisseur a été caractérisée et confirmée périodiquement.
 - b) Si les bio-indicateurs sont préparés à l'interne, les déterminations de la valeur «D» et la caractérisation des organismes sont également nécessaires (se reporter aux sections 10 et 14). Dans la réalisation des études sur la valeur «D», le choix du milieu (pH, électrolytes, glucides, etc.) et les supports pour les échantillons (suspension dans des ampoules, bandelettes en papier, produits inoculés et inoculation sur des supports solides) doivent correspondre aux matériaux utilisés dans la validation du stérilisateur.

On devrait avoir accès aux dossiers relatifs aux tests.

- c) Les bio-indicateurs doivent être utilisés avant la date de péremption et conservés convenablement.

9. DÉVELOPPEMENT DU CYCLE DE STÉRILISATION

On a recours à deux approches fondamentales pour développer des cycles de stérilisation par des procédés à la chaleur humide: la surdestruction et la probabilité de survie. Les termes «F» et «D» utilisés ci-après pour décrire ces méthodes sont définis à la section 10.

9.1 La méthode de surdestruction est utilisée quand le produit peut supporter un traitement thermique excessif comme un $F_0 \geq 12$ sans effets indésirables. Il n'est pas nécessaire d'avoir des données sur la charge microbienne ni sur la résistance pour déterminer les valeurs «F₀» requises. On ajuste les paramètres du cycle pour faire en sorte que le point le plus froid de la charge reçoive un «F₀» qui assurera au moins une réduction de 12-log des micro-organismes ayant une valeur «D₁₂₁» d'au moins une minute (c'est-à-dire : $F_0 \geq 12$). Le lecteur pourra trouver les principes de base de cette méthode dans les références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

9.2 La méthode de la probabilité de survie est utilisée principalement pour les produits qui ne sont pas thermostables. Dans cette méthode, on confirme que le procédé de stérilisation d'un contenant scellé permet la destruction de la charge microbienne de préstérilisation à un niveau de 10^0 , avec un facteur de sécurité minimum correspondant à une réduction supplémentaire de 6-log (1×10^{-6}). Ainsi, la probabilité qu'une unité quelconque soit contaminée n'est donc pas plus d'un sur un million; on considère généralement qu'il s'agit d'un niveau acceptable dans l'assurance de la stérilité.

a) On détermine la probabilité de survie à l'aide d'une courbe semi-logarithmique de mortalité microbienne, dans laquelle la représentation graphique du log du nombre de survivants en fonction du temps à une température fixe est une droite. Après que la ligne ait croisé la valeur 10^0 (moins d'un survivant), la valeur de Y correspondant à un moment donné représente la probabilité de survie.

b) La détermination d'une valeur «F₀» minimale pour la méthode de la probabilité de survie est fondée sur le nombre de micro-organismes (charge microbienne) trouvés dans un produit donné et sur leur résistance à la chaleur, tel que décrit à la section 10.3.

c) Les méthodes utilisées pour réaliser les études de la charge microbienne, estimer la résistance à la chaleur des micro-organismes et déterminer la valeur «F₀» minimale requise pour la stérilisation sont décrites brièvement à la section 10, et avec plus de détails dans les références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

9.3 Tant dans le cas des approches axées sur la surdestruction et sur la probabilité de survie, les méthodes utilisées pour déterminer le temps d'un cycle de stérilisation

nécessaire pour obtenir les valeurs «F₀» minimales requises sont décrites dans les références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Pour les deux méthodes, il est nécessaire de procéder à des essais de la distribution et de la pénétration de la chaleur afin de déterminer la quantité de chaleur reçue par l'unité la moins réceptive à la chaleur dans chaque charge. Ces questions sont abordées dans les sections 12, et 13. Les études de validation doivent permettre de garantir que cette unité reçoit la valeur «F₀» minimale requise.

10. LES VALEURS «F₀» ET «D»

10.1 «F₀», ou le facteur de létalité, correspond au temps exprimé en minutes, équivalant au temps à 121 °C, pendant lequel une unité a été exposée au cours du procédé de stérilisation.

a) L'une des façons de calculer le «F₀» consiste à intégrer le temps pendant lequel l'unité est exposée à la chaleur en termes de temps équivalent à 121 °C. Pour avoir plus de détails à cet égard, le lecteur est prié de se reporter aux références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

b) Une autre méthode est fondée sur les données obtenues à l'aide de bio-indicateurs étalonnés. Se reporter aux références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 pour voir comment on peut utiliser des bio-indicateurs durant un cycle de stérilisation pour obtenir une estimation des valeurs «F₀».

10.2 La valeur «D» est le temps, exprimé en minutes, nécessaire pour obtenir une réduction de 90 % - ou d'un log - d'une population microbienne dans des conditions données (c.-à-d. température fixe, espèce unique, milieu déterminé, etc.). Lorsque des produits non thermostables ne peuvent résister à un traitement thermique excessif, il faut procéder à des études de la valeur «D₁₂₁» de certaines unités du produit afin de déterminer le facteur de létalité minimal (F₀) qui fournira une assurance de stérilisation acceptable.

10.3 Il est possible de relier la valeur «F₀» minimale exigée par un procédé à la valeur «D» de la charge microbienne au moyen de l'équation suivante:

$$F_0 = D_{121} \times (\log A - \log B)$$

où :

- «D₁₂₁» est égal au temps requis à 121 °C pour obtenir une réduction de 90 % de l'organisme le plus thermorésistant dans l'unité;
- «A» est le nombre de micro-organismes par contenant; et

- «B» est la probabilité de survie maximale acceptable ($\leq 1 \times 10^{-6}$ pour les formes posologiques de produits pharmaceutiques).

- 10.4 On se fonde sur des études de laboratoire qui déterminent le nombre et la résistance des micro-organismes associés à un produit (charge microbienne) pour calculer la valeur «F₀» minimale requise pour la stérilisation. Le lecteur est prié de se reporter aux références 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 pour voir les approches à utiliser lorsqu'on utilise de telles données pour estimer la valeur «F₀» minimale.
- 10.5 Une approche plus prudente consiste à attribuer une valeur «D₁₂₁» de 1 minute (valeur «D» d'un organisme sporulé hautement thermorésistant, comme *Bacillus stearothermophilus*) à la charge microbienne du produit).

11. QUALIFICATION DE L'ÉQUIPEMENT

Avant de procéder aux essais de distribution et de pénétration de la chaleur et/ou aux essais de réduction de la charge microbienne, il est nécessaire de vérifier l'équipement et de confirmer qu'il a été installé convenablement et qu'il fonctionne correctement.

11.1 Qualification de l'installation

- a) Pour le nouvel équipement, la qualification commence par la détermination des exigences en ce qui concerne la conception, l'achat et l'installation. Ces exigences doivent être définies spécifiquement pour chaque type et modèle d'appareils (p. ex. à vapeur saturée, à immersion, à ruissellement, à mélanges air-vapeur, à circulation d'air par gravité, à circulation d'air par dépression). Ces exigences visent les matériaux de fabrication, les dimensions de l'enceinte du stérilisateur et les tolérances admissibles, les tuyauteries d'utilités connexes et l'alimentation électrique, les systèmes d'alarme, les systèmes de contrôle, y compris les tolérances quant à la réponse et à la précision des instruments, ainsi que les paramètres opérationnels qui sont régis par les spécifications établies du procédé.

La qualification de l'installation du nouvel équipement doit être fondée sur des exigences écrites et documentées. Ces exigences doivent viser à permettre l'évaluation des critères prédéterminés de construction et d'installation dès que possible et à s'assurer que ces critères ont été respectés (tuyauterie, câblage, raccordements du système d'alarme, appareils de mesure et d'enregistrement, mise au niveau de l'enceinte du stérilisateur, étanchéité de la tuyauterie et des portes). Tous les paramètres d'installation doivent être documentés convenablement et homologués avant la qualification opérationnelle de l'équipement.

- b) Pour l'équipement existant, sous réserve de procédures de validation concomitantes ou rétrospectives, la qualification de l'installation exige une définition des paramètres de conception et d'installation de l'équipement existant fondée sur les données consignées en dossiers et sur l'évaluation directe. 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.

Il importe de documenter les améliorations 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.

11.2 Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle consiste à vérifier la régularité de la performance de l'équipement sur toute l'étendue prévue et réelle de son fonctionnement. Il y a lieu de faire au moins trois cycles d'essai qui démontrent, documents à l'appui, que:

- les appareils de commande/régulation, les systèmes d'alarme, les appareils de contrôle et les indicateurs de fonctionnement fonctionnent correctement;
- la pression dans l'enceinte est maintenue;
- le vide dans l'enceinte est maintenu, s'il y a lieu;

- 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.

Il importe d'attester que l'équipement est qualifié avant de pouvoir envisager la tenue de toute étude subséquente.

12. **ESSAIS DE DISTRIBUTION DE LA CHALEUR**

Les essais de distribution de la chaleur servent à déterminer les variations de température dans l'enceinte du stérilisateur et doivent être réalisés avant les essais de pénétration de la chaleur. Ces essais doivent englober l'évaluation de l'enceinte vide et de l'enceinte chargée et doivent être réalisées selon des procédures écrites, à l'aide d'instruments de mesure de la température ou de sondes ayant été étalonnés avant et après usage pour chaque lot traité.

Les exigences en ce qui concerne l'uniformité de la température pour chaque type de stérilisateur et pour certains types spécifiques de paramètres doivent être définies.

12.1 Des essais de distribution de la chaleur dans une enceinte vide peuvent être réalisés pendant la qualification opérationnelle de l'équipement (voir section 11.2). Il importe d'effectuer ces essais en utilisant les temps et les températures minima et maxima pour un cycle qui sont spécifiés pour l'équipement.

Il faut reprendre les essais pour chaque temps et chaque température de cycle exigés dans le protocole, de manière à établir le profil de distribution de la chaleur dans l'enceinte et à repérer les points qui se réchauffent le plus lentement. Ces essais doivent montrer que la plage de températures du fluide de stérilisation dans l'autoclave vide se trouve à l'intérieur des limites établies dans le protocole.

Il importe d'utiliser plusieurs dispositifs thermosensibles dans le cas de chaque cycle d'essai. Ces capteurs doivent pouvoir produire plusieurs données simultanément à l'intérieur d'intervalles de temps préétablis afin de permettre le repérage des zones, dans l'enceinte, qui se réchauffent le plus lentement et le plus rapidement.

Il importe de documenter l'emplacement de chaque dispositif thermosensible. La position de ces derniers doit permettre de s'assurer que la chaleur est uniformément distribuée dans l'enceinte.

Il importe de réunir les données de tous les cycles d'essai afin d'établir la profil de température de l'enceinte.

12.2 Des essais de distribution de la chaleur doivent également être réalisés pour des configurations de charge maximale et minimale, et en considérant les aspects suivants:

- a) On place de nombreux dispositifs thermosensibles dans l'autoclave, mais non à l'intérieur des unités qui font partie de la charge, afin de connaître l'effet d'un profil de charge particulier sur la distribution de la chaleur dans l'enceinte.
- b) Il faut effectuer les cycles d'essai avec des contenants de diverses tailles qui doivent être traités selon les paramètres de stérilisation spécifiés pour le procédé de production normal.
- c) Il faut documenter la position de chaque capteur de température pour chaque cycle d'essai.
- d) Il faut déterminer et documenter les points qui se réchauffent le plus lentement, ou les zones froides, dans chaque cycle d'essai.
- e) Il faut répéter les essais afin de déterminer si, pour une configuration de charge donnée, l'emplacement des zones froides est fixe ou variable.
- f) Il faut établir et documenter un profil de distribution de la chaleur pour chaque configuration de charge.

- 12.3 L'incapacité de démontrer une régularité de fonctionnement à l'intérieur des paramètres définis d'uniformité de température empêche la validation du cycle de stérilisation spécifié.
- 12.4 Chaque cycle d'essai doit être évalué. Il faut homologuer les essais réalisés avant le début des essais de pénétration de la chaleur.

13. ESSAIS DE PÉNÉTRATION DE LA CHALEUR

Si l'on veut vérifier que les températures de stérilisation ont été atteintes dans le cas de chaque charge soumise au procédé de stérilisation par chaleur humide, il importe de procéder à des essais de pénétration de la chaleur. On réalise ces essais afin de garantir que l'unité la plus froide à l'intérieur d'une configuration de charge prédéfinie (notamment les charges minimale et maximale) sera toujours exposée à une température létale suffisante (valeur «F₀» minimale). Le lecteur trouvera dans les sections 9 et 10, respectivement, des méthodes qui lui permettront de déterminer la durée minimale de traitement et la valeur «F₀» minimale requises lorsque les approches axées respectivement sur la surdestruction et sur la probabilité de survie sont retenues. Les questions concernant l'utilisation de bio-indicateurs pour déterminer la valeur «F₀» dans le cas de cycles de stérilisation de produits thermostables et non thermostables sont examinées aux références 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7.

- 13.1 Les essais de pénétration de la chaleur doivent être réalisés selon des procédures écrites, à l'aide de dispositifs thermosensibles ayant été étalonnés avant et après usage pour chaque lot traité, et pouvant produire plusieurs données simultanément à l'intérieur d'intervalles de temps préétablis afin de permettre le repérage des zones, dans l'autoclave, qui se réchauffent le plus lentement et le plus rapidement.
- 13.2 Le protocole de validation doit préciser certaines données comme la dimension, la forme, le matériau de fabrication et le volume de remplissage des contenants, ainsi que la viscosité de la substance contenue. Les récipients doivent contenir la quantité maximale admissible d'une substance dont les caractéristiques thermiques correspondent à celles de la substance la plus lente à se réchauffer au cours d'un cycle particulier.
- 13.3 Les essais de pénétration de la chaleur doivent être réalisés avec des configurations de charge maximale et minimale pour chaque cycle, les paramètres de stérilisation utilisés étant ceux spécifiés pour le procédé de production normal.
- 13.4 Selon les dimensions des contenants, il peut être nécessaire d'effectuer un essai préliminaire à l'aide de dispositifs thermosensibles insérés à l'intérieur de ces derniers pour en déterminer les caractéristiques de pénétration de la chaleur et pour repérer l'emplacement de la zone froide. Au cours des essais de pénétration de la chaleur, les capteurs doivent, autant que possible, être insérés dans les contenants aux points les plus lents à se réchauffer. La majorité de ces contenants doivent également être positionnés, dans la charge à traiter, au point le plus lent à se réchauffer, déterminé par les essais de distribution de la chaleur.

- 13.5 La quantité de chaleur reçue par l'unité ou le contenant de la charge le plus lent à se réchauffer est mesurée, et cette donnée est utilisée pour calculer la valeur létale («F₀») minimale du procédé. Lorsque les unités les plus lentes à se réchauffer ont été repérées, il faut reprendre l'essai au moins trois fois pour s'assurer que la valeur «F₀» minimale calculée peut être atteinte à chaque reprise. Le procédé est considéré acceptable une fois bien établie l'uniformité de la valeur létale.

14. ESSAIS DE RÉDUCTION DE LA CHARGE MICROBIENNE

Lorsque l'approche axée sur la probabilité de survie est retenue, il convient d'introduire une quantité donnée de micro-organismes spécifiques dont la valeur «D» est préétablie pour évaluer la possibilité de réduction d'une population de micro-organismes en fonction de la durée de chauffage. Les essais de réduction de la charge microbienne peuvent être réalisés en même temps que les essais de pénétration de la chaleur.

- 14.1 Pour déterminer la charge microbienne qui sera utilisée pour l'essai, il faut tenir compte des variations saisonnières du nombre de micro-organismes dans le produit à traiter et des variations qui existent également d'un lot à l'autre (nombre de micro-organismes et valeur «D»); la charge doit être telle qu'une réduction des micro-organismes de 10⁶ à 1 doit être confirmée dans tous les cas. Le pire cas de charge microbienne avec *B. stearothermophilus* est acceptable.
- 14.2 La mise en place des charges microbiennes doit être définie par écrit. Celles-ci doivent être placées dans les contenants de façon à refléter le plus possible les conditions de traitement désirées. De plus, elles doivent être placées à proximité d'un dispositif thermosensible si l'essai est réalisé en même temps qu'un essai de pénétration de la chaleur. L'essai doit être repris au moins trois fois pour chaque configuration de charge évaluée.
- 14.3 Des contrôles doivent être effectués dans le cas de chaque charge pour vérifier la viabilité des micro-organismes.
- 14.4 On doit consigner le type de micro-organisme utilisé, la valeur «D», la charge, le numéro du lot, l'emplacement des charges, et les résultats des essais de croissance. Une croissance de la charge microbienne après un essai indique que le but visé par la stérilisation, c'est-à-dire la stabilité bactériologique, n'a pas été atteint. Les paramètres de traitement doivent alors être réévalués. Si aucune erreur n'est décelée, alors le procédé est jugé inacceptable.
- 14.5 Si une évaluation des modifications apportées au procédé de traitement indiquent que celles-ci sont susceptibles d'avoir un effet néfaste sur la pénétration de la chaleur, alors les essais sur la réduction de la charge microbienne doivent être repris.

15. CONTRÔLES POST-VALIDATION

Les contrôles à effectuer une fois le procédé validé consistent essentiellement en des vérifications périodiques des conditions de stérilisation en regard des conditions validées, en des échantillonnages périodiques pour déterminer la charge microbienne et en un entretien régulier de l'équipement.

15.1 Il importe de vérifier chaque cycle de stérilisation pour s'assurer que les conditions sont conformes à celles établies et que les paramètres de durée, de température et de pression correspondent aux paramètres qui ont été validés. Toutes ces vérifications doivent être versées au dossier et documentées.

- a) Les exigences relatives aux contrôles post-validation doivent faire l'objet d'une procédure écrite détaillée mentionnée dans le protocole de validation.
- b) Les charges microbiennes doivent être documentées lorsque des essais de réduction sont effectués dans le cadre des contrôles post-validation. 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.
- c) Les écarts par rapport aux conditions de traitement définies doivent être documentés, examinés et évalués pour ce qui est de leur conformité au protocole. Des écarts qui se situeraient en dessous des conditions préétablies doivent être considérés comme susceptibles de compromettre le procédé de stérilisation.

15.2 Lorsqu'une approche axée sur la probabilité de survie est retenue, des échantillons pour déterminer la charge microbienne doivent être prélevés sur chaque lot de médicaments avant que ceux-ci ne soient stérilisés.

- a) Les échantillons prélevés au début et à la fin de l'opération de remplissage doivent servir à déterminer le nombre de micro-organismes et la thermorésistance des isolats les plus résistants. La fréquence des échantillonnages peut varier selon le nombre de données d'essais colligées sur les produits visés.
- b) Pour tout procédé de stérilisation validé, il importe de déterminer une charge microbienne maximale et une valeur «D» (résistance des micro-organismes à la chaleur) pour des contenants remplis, avant stérilisation. Des valeurs supérieures à celles établies doivent être considérées comme susceptibles de compromettre le procédé de stérilisation.

15.3 Pour s'assurer que l'équipement et les systèmes annexes fonctionnent conformément aux spécifications du protocole, il faut rédiger un programme d'entretien périodique de chaque pièce d'équipement définie dans le protocole. Ce programme doit indiquer

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, dossiers qui doivent être examinés par un personnel compétent, capable de déceler toute défaillance susceptible de compromettre le procédé.

16. REQUALIFICATION

Toute modification à un système ou à un procédé de stérilisation doit avoir été autorisée dans le cadre du processus de contrôle des modifications ou doit être exigée dans le cadre d'un programme d'entretien préventif préétabli. 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.

16.1 Les modifications qui exigent une requalification de l'équipement sont les suivantes:

- le remplacement des éléments assurant l'admission du fluide de stérilisation, des soupapes d'évacuation et des garnitures de portes;
- la modification des parois intérieures de l'enceinte;
- la modification du système de production de fluide de stérilisation ou des éléments servant à l'admission du fluide de refroidissement, et de l'instrumentation connexe;
- la modification des chariots, plateaux et autres supports d'échantillons.

16.2 De nouveaux essais de distribution de la chaleur doivent être effectués lorsque les modifications apportées à l'équipement peuvent influencer sur l'uniformité de la température du fluide de stérilisation dans l'autoclave.

16.3 Des nouveaux essais de pénétration de la chaleur doivent être effectués lorsque les modifications apportées à l'équipement peuvent influencer sur la pénétration de la chaleur dans les unités à traiter.

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. 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 doit être certifié, sinon, le système modifié doit être soumis à de nouveaux essais de validation.

16.5 De nouvelles configurations de chargement, de nouveaux systèmes contenant/fermeture et de nouveaux paramètres associés au cycle de stérilisation sont des modifications qui exigent plus qu'une simple requalification de l'équipement mais bien de nouveaux essais de validation puisque les paramètres de validation originaux étant différents, les conditions énoncées en 16.4 ne pourraient s'appliquer.

17. DOCUMENTATION

Les renseignements suivants doivent être réunis et présentés sous forme récapitulative pour pouvoir être utilisés à des fins d'inspection et d'évaluation par les Bureaux compétents de l'IDGPSA.

17.1 Aperçu général

Renseignements requis concernant la formulation des médicaments stériles et le remplissage des récipients :

- a) type de médicaments stériles, préparations injectables ou non injectables;
- b) la taille du lot;
- c) une description du médicaments et du récipient ou dispositif de fermeture à stériliser (p.ex. taille, volume de remplissage ou emballage secondaire);
- d) la classe de l'environnement atmosphérique où le médicament est formulé;
- e) la classe de l'environnement atmosphérique où le récipient du médicament est rempli avant la stérilisation par la chaleur humide.

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

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

17.2 Documentation concernant le procédé

- a) S'il s'agit d'une validation rétrospective, les détails d'évaluation des conditions d'analyse et de traitement du lot pour la période visée devraient être compilés. 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.
- b) Les valeurs « F_0 » requises pour établir la validation du procédé, de même que les valeurs « D » utilisées pour les calculs, avec, dans le cas de ces dernières, la provenance des données et les calculs effectués.
- c) Les paramètres relatifs au cycle de stérilisation et à la configuration de la charge traitée au cours de ce même cycle, de même que les détails visant plus particulièrement le cycle de stérilisation lorsque l'approche

axée sur la probabilité de survie est retenue (section 9 du présent document et paragraphe 17.3 ci-après).

- d) Un rapport récapitulatif de l'ensemble et de chacun des différents essais de distribution de la chaleur, avec évaluation des résultats. Ce rapport doit préciser les détails concernant toute modification apportée aux essais et comporter une évaluation de l'incidence de ces derniers. Les données doivent porter sur l'ampleur de l'essai, les exigences d'étalonnage et les conditions dans lesquelles l'essai est réalisé (enceinte vide ou avec charge maximale/minimale). Des schémas montrant les configurations des charges et l'emplacement des dispositifs thermosensibles sont également recommandés.
- e) Un rapport récapitulatif de l'ensemble et de chacun des différents essais de pénétration de la chaleur. Les données consignées doivent démontrer que les paramètres des essais sont liés aux résultats des essais de distribution de la chaleur. Ce rapport doit préciser les détails concernant toute modification apportée aux essais et comporter une évaluation de l'incidence de ces derniers. Les renseignements indiqués doivent être similaire à ceux indiqués dans le rapport sur les essais de distribution de la chaleur.

17.3 Microbiologie

- a) Il faut rédiger un rapport détaillé sur la charge microbienne sélectionnée en fonction du produit et de l'environnement dans le cas d'une approche axée sur la probabilité de survie. Les données doivent porter sur les matières ou les surfaces contrôlées, les méthodes et les milieux employés, et comprendre un résumé des résultats en fonction du nombre et des espèces de micro-organismes, avec valeurs « D_{\min} » et « D_{\max} ». Le laboratoire responsable de la détermination de la valeur « D » doit être identifié.
- b) Un rapport récapitulatif des essais de réduction de la charge microbienne, le cas échéant, indiquant l'espèce de micro-organisme utilisée, la valeur « D » appliquée, le mode de support, l'emplacement, les méthodes de récupération et les résultats obtenus. Un lien doit pouvoir être établi entre l'emplacement de la charge microbienne et les résultats des essais de distribution et de pénétration de la chaleur.

17.4 Expertise

Il importe de préparer une évaluation écrite de l'ensemble de l'étude en utilisant les divers protocoles de validation décrits précédemment et de tirer des conclusions à chacune des étapes mentionnées. Il faut également préciser toutes les conditions opératoires et les mesures de contrôle requises pour s'assurer que les conditions validées sont maintenues. Les conclusions définitives doivent indiquer clairement si les exigences du protocole de validation ont bel et bien été satisfaites.

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 qui leur a été assigné. L'étude doit être finalement approuvée par le(s) chef(s) de l'équipe responsable de la validation et le chef du service du contrôle de la qualité.

18. RÉFÉRENCES

1. "Validation of Steam Sterilization Cycles", *Technical Monograph No. 1*, Parenteral Drug Association Inc., Philadelphia, PA.
2. Ibid., pp.1-9.
3. Ibid., Section I.J.1.c), p.9.
4. M.J. Akers, I.A. Attia, K.E. Avis. "Understanding and Utilizing F₀ Values", *Pharmaceutical Technology*, May 1978, pp. iv-vi.
5. *Technical Monograph No. 1*, PDA, pp.20-22.
6. Ibid., pp.7-9.
7. Ibid, pp.19-22 et 27-29.
8. IDGPSA, Lignes directrices révisées pour l'article C.02.029 du règlement sur les bonnes pratiques de fabrication.
9. "Manufacture of Sterile Medicinal Products", Annex 1, European Union.
10. IDGPSA, Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques.

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, Que.
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, Que.
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, Que.

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

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

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