



Santé  
Canada Health  
Canada

## Notre mandat :

Est de gérer et de mettre en œuvre, avec la collaboration de toutes les régions, le programme national de conformité et d'application pour le sang, le sperme, les cellules, les tissus et les organes, les drogues (pour usage humain et vétérinaire), les instruments médicaux et les produits de santé naturels.

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

## Validation de procédés : Formage-Remplissage- Scellage des médicaments (GUI-0008)

Remplace :  
2006-06-30

Date de publication :  
2012-09-25

Date d'entrée en vigueur :  
2012-09-25

This document is also available in English.

### Avis de non-responsabilité

*Le présent document ne constitue pas une partie de la Loi sur les aliments et drogues (Loi) ou de ses Règlements connexes. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et le présent document, la Loi ou les Règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la Loi, aux Règlements et aux politiques administratives applicables. Le présent document n'est pas destiné à fournir un avis juridique relatif à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant ses obligations ou ses responsabilités légales en vertu de la Loi ou des Règlements, elle devrait demander l'avis d'un conseiller juridique.*

Canada

## Table des matières

1.	Introduction .....	Page 3
2.	Validation - Aspects généraux et terminologie .....	Page 3
3.	Breve description du procédé Formage-Remplissage-Scellage .....	Page 5
4.	Mise au point et contrôle du protocole.....	Page 6
5.	Personnel.....	Page 7
6.	Examen des données et homologation de l'étude .....	Page 7
7.	Considérations relatives au laboratoire .....	Page 7
8.	Conception et spécifications de la machine .....	Page 8
9.	Qualification de l'équipement .....	Page 9
10.	Considérations d'ordre environnemental.....	Page 11
11.	Entretien, nettoyage et désinfection de la machine.....	Page 12
12.	Contrôle régulier en cours de procédé et surveillance .....	Page 13
13.	Validation du procédé aseptique - répartition de milieu .....	Page 14
14.	Incubation .....	Page 15
15.	Revalidation .....	Page 16
16.	Documentation.....	Page 16
17.	Références .....	Page 18

## 1. Introduction

Le présent document a pour but de fournir aux fabricants de médicaments des directives sur la validation des procédés de formage-remplissage-scellage conformément au titre 2 de la partie C (Bonnes pratiques de fabrication) du *Règlement sur les aliments et drogues*, et énonce les éléments qui doivent être couverts par les manufacturiers et les emballeurs/étiqueteurs, sans préciser, toutefois, comment la validation doit être menée. Les éléments de validation présentés dans le présent document ne sont pas destinés à être complets ou universels.

Les fabricants de produits pharmaceutiques utilisent les techniques de formage-remplissage-scellage, soit pour fabriquer des produits non stériles ou des produits stériles qui sont stérilisés par filtration et qui ne sont pas destinés à être stérilisés davantage, soit pour préparer un produit très « propre » destiné à être stérilisé après conditionnement. On a déjà utilisé des formuses-remplisseuses-scelleuses pour préparer des produits non stériles, mais le présent guide traite de l'utilisation de cette technologie pour fabriquer des produits liquides stériles dans des contenants en plastique.

Du fait de la complexité relative des machines de formage-remplissage-scellage utilisées, la phase appelée « prévalidation » ou « mise en service » (par exemple : la qualification de l'installation et la qualification de l'équipement) est tout particulièrement importante. Le guide traite de ces aspects et présente un aperçu du fonctionnement de base de ces machines.

La dernière section du guide donne un aperçu de la documentation requise pour fournir des preuves acceptables qu'un procédé donné a été soigneusement évalué et qu'il est adéquatement maîtrisé.

Le présent guide est à utiliser conjointement avec les principes énoncés dans le document [Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques \(GUI-0029\)](#). On suppose que les activités de fabrication et de contrôle sont en tout temps menées selon les principes des Bonnes pratiques de fabrication, tant d'une manière générale qu'en ce qui concerne les aspects particuliers à la fabrication des produits stériles.

## 2. Validation - Aspects généraux et terminologie

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

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

Comme l'indique le document [Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques \(GUI-0029\)](#), on peut regrouper les activités de validation en trois phases :

Phase 1 - Phase de prévalidation ou de qualification

Phase 2 - Validation du procédé

Phase 3 - Maintien de la validation

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

2.3 La qualification de l'équipement comporte deux phases principales :

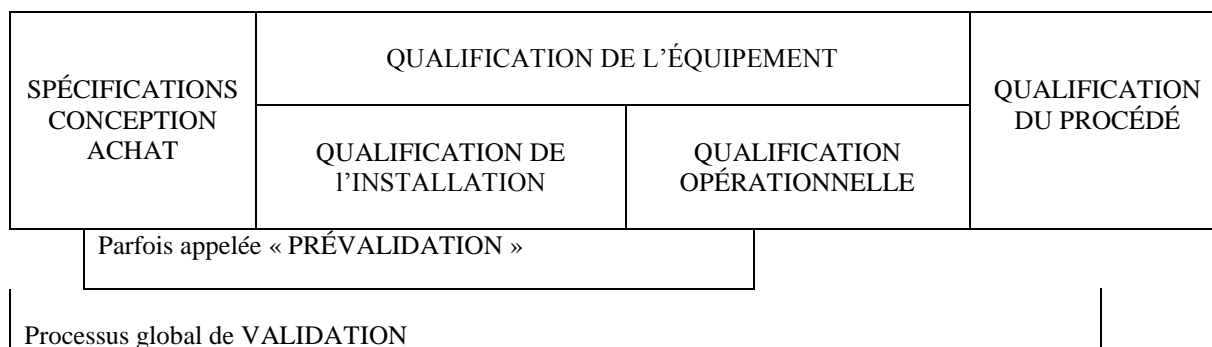
2.3.1 La **qualification de l'installation**, c'est-à-dire la démonstration et l'attestation qu'une pièce d'équipement est installée correctement, pourvue de tous les services, accessoires et instruments nécessaires, et qu'elle peut fonctionner conformément à ses paramètres de conception de base. (N.B. : dans le cas d'une machine de formage-remplissage-scellage, et compte tenu du type de produit

*fabriqué avec ces machines, l'environnement dans lequel la machine est installée est une considération importante - voir la section 11).*

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

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

**Figure 1** : Les liens qui existent entre les diverses phases



La phase de maintien de la validation exige de fréquents examens des documents relatifs au procédé, notamment les rapports d'audit de validation, pour assurer qu'il n'y a eu aucun changement, écart, défaillance, modification touchant le procédé de production, et que tous les modes opératoires normalisés ont été suivis, y compris le mode opératoire relatif au contrôle des changements. À cette étape, l'équipe de validation vérifie également qu'il n'y a eu aucun changement ou écart qui aurait dû entraîner une requalification et une revalidation.

2.5 On considère que la validation comprend également deux aspects ou stratégies possibles, soit la **validation prospective** et la **validation concomitante**.

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

2.5.2 La validation concomitante s'applique aux procédés et à l'équipement existant. Elle consiste en des études menées durant la production ordinaire et ne peut convenir qu'aux procédés dont les antécédents de fabrication et de résultats d'essais indiquent une qualité de production soutenue. L'absence de dossiers pertinents concernant les phases de qualification ne compromet pas nécessairement la validation concomitante dans le cas d'autres procédés, mais dans le cas du procédé de fromage-remplissage-scellage, il est particulièrement important d'obtenir des preuves que la machine a été correctement installée.

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

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

### 3. Brève description du procédé formage-remplissage-scellage

Voici une brève description d'un procédé typique de formage-remplissage-scellage visé par le présent guide :

- 3.1 Une formeuse-remplisseuse-scelleuse est un appareil spécialement conçu qui, en une seule opération continue, forme des contenants à partir de granulés thermoplastiques, puis les remplit et les scelle. Mises au point à l'origine pour d'autres fins, ces machines ont été bien adaptées ces dernières années à la fabrication de produits pharmaceutiques, notamment de produits stériles.
- 3.2 Une solution principale préparée dans des conditions de « propreté microbiologique » ou aseptiques (selon le cas) est introduite dans l'appareil à travers un filtre qui retient les bactéries. Les conduites, le boîtier du filtre et les pièces mécaniques qui viennent en contact avec le produit sont autant que possible stérilisés à la vapeur en place.
- 3.3 On alimente la machine avec de l'air comprimé filtré et des granulés d'une matière plastique répondant à des spécifications établies et compatible avec le produit à remplir (on utilise habituellement du polyéthylène, du polypropylène ou des copolymères de ces deux composés).
- 3.4 Dans la machine, les granulés de plastiques sont extrudés sous pression (jusqu'à 350 bars) en un courant descendant sous la forme d'un ou plusieurs tubes de plastique creux moulables (la « paraison »). La pression élevée nécessaire pour le procédé d'extrusion fait augmenter la température de la paraison à 170 - 230°C. La configuration et l'intégrité de la paraison à l'intérieur de l'appareil sont maintenues grâce à un flux descendant d'air filtré sous pression.
- 3.5 Les deux moitiés d'un moule se referment autour de la paraison et en scellent la base. En même temps, un couteau coupe à chaud la partie supérieure de la paraison. La matière plastique est ainsi transformée en un ou plusieurs contenants dont la forme est déterminée par le moule utilisé sous vide ou sous une pression d'air stérile.
- 3.6 Le ou les contenants sont immédiatement remplis d'un volume donné de la solution qui déplace l'air stérile. L'air et la solution sont filtrés à travers des filtres qui retiennent les bactéries avant d'être introduits dans les contenants formés ou en train de l'être.
- 3.7 Lorsque le volume requis de la solution est introduit dans le ou les contenants, l'unité de remplissage se retire et les contenants sont scellés automatiquement. Le moule s'ouvre et libère un emballage formé, rempli et scellé. Il s'agit d'un cycle automatique et continu qui se déroule en quelques secondes et qui se répète sans cesse. Il faut habituellement débarrasser les contenants remplis et scellés de toute matière plastique excédentaire.

- 3.8 Dans les versions de ces machines adaptées à la fabrication aseptique, le cycle est automatique, et de l'air stérile (« douche à air ») circule continuellement à l'intérieur de la machine. Les machines peuvent également servir à répartir des suspensions, des onguents, des crèmes et des liquides autres que des solutions aqueuses, mais ce type de produits ne permet pas toujours d'avoir recours à une filtration aseptique finale avant le remplissage.
- 3.9 Une version de la machine permet la formation de plusieurs (ou d'un ensemble) de contenants à partir d'un seul moule à chaque cycle.

#### **4. Mise au point et contrôle du protocole**

- 4.1 Chaque étape de l'évaluation de l'efficacité et de la reproductibilité du procédé global devrait se dérouler selon un protocole écrit, détaillé, pré-établi et approuvé, conformément à l'une ou l'autre des approches de validation décrites à la section 2.5. Des modalités de contrôle des modifications devraient être établies, par écrit, de manière à prévenir des changements non autorisés au procédé lui-même, ou au protocole de l'étude, et à limiter les modifications à quelque étape du procédé que ce soit, jusqu'à ce que toutes les données pertinentes aient été évaluées.
- 4.2 Les protocoles devraient préciser les points suivants en détail :
- 4.2.1 Objectifs et portée de l'étude, c'est-à-dire une claire définition du but recherché.
  - 4.2.2 Définition claire et précise du procédé, de l'équipement, du système ou du sous-système devant faire l'objet de l'étude, ainsi que les caractéristiques détaillées de fonctionnement.
  - 4.2.3 Exigences en matière d'installation et de qualification pour le nouvel équipement.
  - 4.2.4 Exigences de mise à niveau pour l'équipement existant, ainsi que la justification des modifications et l'énoncé des exigences de qualification.
  - 4.2.5 Exposé décrivant point par point les étapes à suivre dans la réalisation de l'étude.
  - 4.2.6 Attribution de la responsabilité de réaliser l'étude.
  - 4.2.7 Spécification de toutes les méthodes d'essai qui seront utilisées, et spécification de l'équipement et des matières à employer.
  - 4.2.8 Exigences relatives à l'étalonnage de l'équipement pour les essais.
  - 4.2.9 Références aux Procédures opératoires normalisés (PON) pertinents.
  - 4.2.10 Exigences relatives au contenu et à la présentation du rapport d'étude.
  - 4.2.11 Critères d'acceptation de l'étude.
  - 4.2.12 Personnel responsable d'évaluer et de certifier chaque étape de l'étude et celle-ci dans son ensemble, en regard des critères d'acceptation pré-établis.

## **5. Personnel**

On devrait conserver les documents attestant l'expérience et la formation du personnel qui participe aux études.

- 5.1 Des employés adéquatement qualifiés devraient s'assurer que le protocole et les méthodes d'essai sont fondés sur des principes scientifiques solides et que les études sont correctement évaluées et homologuées.
- 5.2 Tout le personnel effectuant les essais et les mesures devrait être formé et expérimenté dans l'utilisation des instruments et des appareils de mesure employés.
- 5.3 Le personnel technique et d'entretien devrait posséder la formation et la compétence nécessaires pour faire fonctionner et entretenir les machines de formage-remplissage-scellage et tout équipement auxiliaire. Il devrait aussi avoir reçu une formation de base sur les exigences des BPF qui s'appliquent à la production stérile, notamment en ce qui concerne l'habillage et les manipulations.

## **6. Examen des données et homologation de l'étude**

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

## **7. Considérations relatives au laboratoire**

- 7.1 Tous les essais en laboratoire (y compris les dosages physiques, chimiques et microbiologiques) devraient être effectués par un laboratoire compétent, bien équipé, et disposant d'employés bien formés et qualifiés pour accomplir les tâches qui leur sont assignées.
- 7.2 Tout l'équipement devrait être vérifié et étalonné à des intervalles appropriés et des dossiers de ces activités devraient être maintenus.
- 7.3 Il devrait y avoir un mode opératoire écrit, détaillé et autorisé décrivant les méthodes pertinentes validées pour tous les essais en laboratoire effectués au cours de l'étude. Ce mode opératoire devrait être référencé dans le protocole de l'étude.
- 7.4 Si on fait appel à des laboratoires externes, il devrait y avoir un système en place permettant de déterminer si ces laboratoires ont les compétences nécessaires pour réaliser les essais requis. Cette exigence devrait être documentée dans le protocole.

## Instruments

- 7.5 La plage, la précision, la reproductibilité et le temps de réponse de tous les instruments de contrôle et d'enregistrement associés à la machine de formage-remplissage-scellage, ainsi que de tout l'équipement auxiliaire, doivent être adéquats de manière à ce que les conditions établies pour le processus soient régulièrement remplies, tant durant l'étude que durant la production régulière.
- 7.6 Tous les instruments de contrôle et d'enregistrement associés à la machine de formage-remplissage-scellage et à l'équipement auxiliaire doivent être étalonnés avant qu'une qualification opérationnelle valable puisse être exécutée.
- 7.6.1 Les modes opératoires de l'étalonnage devraient préciser les méthodes utilisées pour chaque instrument.
- 7.6.2 Les instruments qui doivent être étalonnés sont les suivants :
- les thermomètres enregistreurs et les thermosond;
  - les thermocouples;
  - les capteurs de pression (pour mesurer la pression dans les systèmes hydrauliques ou vide, les canalisations du produit, les différences de pression de chaque côté des filtres, etc.);
  - les minuteriers;
  - les débitmètres pour les circuits de vapeur, d'eau ou de refroidissement;
  - les indicateurs de niveau des réservoirs tampons;
  - les thermomètres (tous, par exemple, ceux utilisés lors des essais de laboratoire, ceux servant de référence aux thermocouples, etc.).
- 7.6.3. Tous ces instruments doivent être étalonnés de nouveau après l'entretien.
- 7.6.4 Des dossiers de chaque activité d'étalonnage, y compris les résultats obtenus, doivent être maintenus.
- 7.7. Tous les instruments de contrôle et d'enregistrement doivent être soumis à un programme écrit d'entretien et d'étalonnage régulier.

## 8. Conception et spécifications de la machine

Les fabricants de formuses-remplisseuses-scelleuses produisent actuellement des machines comportant toute une foule de modifications (ou de variations), même dans un modèle précis. Il est donc essentiel de préciser les exigences requises lors de l'achat d'une telle machine et de vérifier que ces exigences sont bel et bien remplies.

Les spécifications originales de la machine doivent indiquer qu'elle satisfait aux exigences relatives aux éléments suivants :

- 8.1 Les matériaux de construction de toutes les pièces, surtout les pièces qui viennent en contact avec le produit, par exemple :
- 8.1.1 la tuyauterie;
- 8.1.2 les composantes internes des raccords ajoutés, par exemple : les robinets automatiques, notamment les joints élastomériques et mécaniques;



- 8.1.3 les joints de la tuyauterie;
  - 8.1.4 les pièces soudées, notamment si des modifications aux spécifications du fabricant sont requises;
  - 8.1.5 les filtres et leurs boîtiers, y compris l'enveloppe et les couches de substrat des cartouches, ainsi que le milieu principal et tous les joints élastomériques ;
  - 8.1.6 l'équipement servant à l'extrusion du polymère.
- 8.2 La configuration de la tuyauterie, notamment la canalisation de fluide stérile :
- 8.2.1 l'élimination des branchements inutiles;
  - 8.2.2 la position des thermocouples (configuration installée, par rapport à celle spécifiée par le fabricant - à confirmer par une cartographie des températures établie dans le cadre du protocole de validation);
  - 8.2.3 la conception des boîtiers des filtres.
- 8.3 La porosité du produit et des filtres à air. Les données de validation fournies par les fabricants des filtres devraient être disponibles.
- 8.4 La conception des moules, c'est-à-dire la gamme de volumes de remplissage, le volume vide, l'épaisseur des parois, les caractéristiques d'ouverture et la facilité d'utilisation, ainsi que la forme globale et d'autres considérations esthétiques.

## **9. Qualification de l'équipement**

- 9.1 Avant le début des essais de validation du procédé, il est nécessaire de démontrer et de certifier que la machine de formage-remplissage-scclage et tout équipement auxiliaire, les sous-systèmes et les services ont été convenablement installés et qu'ils fonctionnent selon leurs spécifications de base.
- 9.2 Dans le cas d'un nouvel équipement, la qualification commence avec l'établissement des exigences en matière de conception, d'achat et d'installation.
- 9.2.1 Ces exigences doivent être précisées par écrit et doivent comprendre celles ayant rapport à la machine de formage-remplissage-scclage elle-même et celles qui s'appliquent à la conception de l'équipement auxiliaire, le cas échéant.
  - 9.2.2 Les exigences en matière de conception et d'installation doivent se rapporter spécifiquement au type et au modèle de l'équipement requis.
- 9.3 La qualification de l'installation d'un nouvel équipement doit être fondée sur des modes opératoires écrits et les résultats doivent être documentés.
- 9.3.1 Ces modes opératoires écrits doivent faire en sorte que les exigences pré-établies en matière de construction et d'installation sont bel et bien remplies au cours du processus d'installation même.
  - 9.3.2 Tous les paramètres importants de l'installation doivent être consignés et certifiés conformes aux exigences prédéterminées avant la qualification opérationnelle de l'équipement.

- 9.4 Dans le cas de l'équipement existant, la qualification de l'installation peut consister en 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.
- 9.4.1 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 méthodes nécessaires pour satisfaire aux exigences du procédé.
- 9.4.2 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 du procédé.
- 9.5 La phase de **qualification de l'installation** doit faire en sorte que les exigences précisées en matière de construction et d'installation sont satisfaites, c.-à-d. que tous les services, les systèmes d'alimentation, les systèmes de drainage ainsi que tous les équipements et instruments auxiliaires sont présents et raccordés. En outre, cette qualification doit comprendre toutes les vérifications fonctionnelles de base :
- 9.5.1 le fonctionnement de tous les moteurs électriques, pompes, etc. (par exemple : le moteur d'entraînement de l'extrudeuse, les pompes à vide hydrauliques);
- 9.5.2 le fonctionnement de tous les éléments automatiques, tels que robinets, commutateurs, etc.;
- 9.5.3 le fonctionnement des systèmes automatiques prévus pour chaque étape prédéterminée de production. Ce qui inclut tous les systèmes de contrôle informatisés du procédé associés au fonctionnement de la machine;
- 9.5.4 le fonctionnement des purgeurs de vapeur;
- 9.5.5 le fonctionnement des éléments chauffants de l'extrudeuse;
- 9.5.6 le fonctionnement et l'affectation des thermocouples;
- 9.5.7 l'installation et le fonctionnement des systèmes d'alarme (par exemple : colmatage du filtre de la douche à air, commutateurs du filtre endommagés);
- 9.5.8 le fonctionnement du système hydraulique (par exemple : système de transport des moules, système de fermeture des moules);
- 9.5.9 le positionnement des moules principal et supérieur (l'un par rapport à l'autre et par rapport à la plaque);
- 9.5.10 le fonctionnement de l'extrudeuse, dont la position de la matrice et du pointeau;
- 9.5.11 les réglages de la minuterie pour toutes les étapes du procédé.
- 9.6 La qualification opérationnelle consiste à vérifier l'équipement (installé) sur toute l'étendue prévue de son fonctionnement de manière à vérifier qu'il fonctionnera régulièrement dans les limites prédéterminées.
- 9.6.1 Il y a lieu de faire au moins trois cycles d'essai qui démontrent, documents à l'appui, que :
- les paramètres de fonctionnement prédéterminés au début de chaque cycle d'essai sont maintenus;

- les appareils de contrôle, les systèmes d'alarme, les indicateurs, ainsi que les capteurs et les dispositifs de surveillance et d'enregistrement fonctionnent correctement;
- les procédures opératoires écrites rendent fidèlement compte du fonctionnement de l'équipement.

9.6.2 Les fonctions suivantes exigent plus d'attention dans le contexte de la technologie de formage-remplissage-scellage :

- le procédé de stérilisation de l'équipement et de la tuyauterie (notamment la température et la pression de la vapeur, la cartographie des températures pour la détermination du « point froid »; il faut surveiller le profil global du cycle de stérilisation pour réduire au minimum le chauffage excessif et le temps nécessaire pour porter le point le plus froid la température requise);
- le débit des liquides et de l'air, y compris la température et le débit du réfrigérant du moule et la pression d'alimentation en air de chaque fonction;
- le réglage de la minuterie pour chaque étape du procédé;
- le rinçage et le nettoyage de toutes les canalisations du produit et des autres liquides (en regard de chaque produit fabriqué);
- le processus de séchage des filtres;
- l'extrusion du polymère et la formation d'unités de production possédant les spécifications requises (par exemple : l'aspect, la taille, la forme, l'épaisseur des parois, le volume de remplissage, les caractéristiques d'ouverture, etc.; il faut déterminer la conformité aux spécifications pour chaque changement des variables comme la forme et la taille du moule, le type de polymère, la formulation du produit, le filtre du produit, etc.);
- la vérification de tous les filtres et l'établissement de la fréquence de ces vérifications dans la production régulière;
- on doit avoir la confirmation que le fonctionnement de l'équipement est qualifié avant que toute étude subséquente ne puisse être considérée comme valide.

## 10. Considérations d'ordre environnemental

10.1 Lorsque l'équipement de formage-remplissage-scellage sert à fabriquer des produits non stériles, il doit être installé dans un environnement conforme aux exigences habituelles en matière de BPF pour les produits non stériles, à moins que la nature ou les dangers que présente le produit exigent des conditions ou des précautions spéciales. Toutefois, il est habituellement conseillé de placer les machines dans des endroits isolés et munis de l'air conditionné, à cause de la chaleur et des particules qui peuvent être produites.

10.2 Lorsque l'équipement de formage-remplissage-scellage sert à fabriquer des produits destinés à être stérilisés, il doit être installé dans un environnement de classe D au moins et muni d'une douche à air de classe A au point de remplissage.

**N.B.** Bien que le dernier paragraphe de la section 26 de « l'annexe 1 (Manufacture of sterile medicinal products) du PIC/S GMP Guide (Annexes) » précise que l'équipement de formage-remplissage-scellage doit être installé dans un environnement de classe D pour les produits destinés à une stérilisation terminale, un système de formage-remplissage-scellage bien conçu devrait aisément satisfaire aux normes d'un environnement de classe A au point d'utilisation.

10.3 L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé pour des produits stérilisés par filtration devrait être installé dans un environnement de classe C et muni d'une douche à air de classe A au point de remplissage, pourvu qu'on respecte les normes de la classe A/B pour l'habillement. Certaines conditions d'aménagement, comme des systèmes d'isolement ou des barrières de confinement, peuvent justifier l'application de normes environnementales moins strictes pour les locaux.

- N.B.** Cette consigne est conforme aux exigences énoncées dans le premier paragraphe de la section 26 de « l'annexe 1 (Manufacture of sterile medicinal products) du PIC/S GMP Guide (Annexes) ».
- 10.4 Les environnements doivent respecter les limites fixées pour les particules viables et non-viables quand l'équipement est à l'état de repos, et les limites pour les particules viables seulement, quand l'équipement est à l'état de fonctionnement, étant donné que la méthode formage-remplissage-scellage génère par définition une plus grande quantité de particules.
- N.B.** Cette particularité figure également dans le document PIC/S susmentionné.
- 10.5 La confirmation et la certification de la conformité de la salle à la norme environnementale précisée devraient faire partie de la phase de qualification de l'installation. À cette fin, les opérations élémentaires ci-dessous devraient être effectuées lors de la mise en service initiale d'une nouvelle salle blanche :
- vérification de l'intégrité des filtres à air de la salle.
  - détermination de la vitesse d'écoulement de l'air à la surface de chaque filtre d'admission d'air.
  - taux de renouvellement d'air de la salle.
  - nombre des particules viables et non viables dans l'air de la salle à l'état de repos et nombre des particules viables à l'état de fonctionnement.
  - différence de pression d'air dans la salle.
  - éclairage, chauffage, humidité.
- 10.6 Après la mise en service initiale, un programme régulier de vérification comprenant au minimum les mesures suivantes devrait être adopté :
- 10.6.1 Vérification des filtres à air de la salle : au moins une fois l'an, à moins que les résultats du contrôle en cours de fabrication n'indiquent le besoin de vérifications plus fréquentes ou additionnelles.
- 10.6.2 Détermination de la vitesse d'écoulement de l'air : au moins deux fois l'an.
- 10.6.3 Numération des particules dans l'air : à déterminer dans le cadre du contrôle régulier en cours de fabrication, une attestation officielle étant fournie par un organisme spécialisé compétent deux fois par année.
- 10.7 Les différences de pression d'air de la salle devraient être surveillées de façon permanente.
- 10.8 Les murs, les planchers et les surfaces devraient en général être soumis à un programme pré-établi de nettoyage et de désinfection.
- 11. Entretien, nettoyage et désinfection de la machine**
- 11.1 Pour que les résultats des études de validation demeurent valables pour la fabrication régulière, on devrait élaborer et mettre sur pied un programme d'entretien régulier complet, précisant en détail chaque activité de même que sa fréquence.
- 11.2 Les questions qui seront traitées spécifiquement dans le programme d'entretien comprendront celles mentionnées à la rubrique « Qualification de l'équipement » (section 10), auxquelles s'ajouteront l'examen et le remplacement (au besoin) des joints élastomériques, la vérification des moules, des matrices et des pointeaux.

- 11.3 Les exigences concernant l'entretien prévu s'appliquent à tout l'équipement et à tous les instruments auxiliaires associés au procédé de formage-remplissage-scellage.
- 11.4 L'équipement formage-remplissage-scellage et les barrières qui l'entourent devraient être conçus pour prévenir toute contamination de l'extérieur. Comme dans le cas de n'importe quel procédé stérile, il est indispensable que les surfaces de contact soient propres et/ou stériles. Il faut utiliser des méthodes validées *Clean-in-Place/Steam-in Place* pour laver et/ou stériliser l'équipement sur lequel le produit sera acheminé.

## 12. Contrôle régulier en cours de procédé et surveillance

- 12.1 Pour s'assurer que les produits demeurent, au cours de la fabrication, à l'intérieur des paramètres de qualité établis dans le cadre du processus global de validation, il est nécessaire de concevoir et d'appliquer un programme de contrôle et de surveillance en cours de fabrication correspondant aux conditions de validation établies.
- 12.2 Le contrôle et la surveillance en cours de fabrication peuvent être envisagés sous quatre aspects :
- Particules dans le milieu environnant
  - Surveillance microbiologique
  - Vérification de l'intégrité des filtres
  - Contrôle du produit en cours de procédé
- 12.3 L'ampleur et le type de surveillance microbiologique ou de l'environnement requise dépend de la nature du procédé de fabrication choisi (produit destiné à être stérilisé après conditionnement ou préparé de façon aseptique).
- 12.4 Pour vérifier que l'air environnant est conforme aux spécifications, on devrait effectuer la surveillance des particules dans le milieu environnant à l'aide d'un appareil approprié de numération des particules.
- 12.5 Il faudrait également prendre des mesures pour s'assurer que l'environnement immédiat de la douche à air reste conforme aux spécifications relatives aux particules viables et (si possible) non viables durant le traitement.
- 12.6 Selon le type de procédé de fabrication, on doit prendre en considération les méthodes de surveillance et de contrôle microbiologiques suivantes :
- Vérification de la charge microbienne de la solution principale, avant son introduction dans la machine de formage-remplissage-scellage de formage-remplissage-scellage.
  - Exposition de « boîtes indicatrices » (boîtes de Pétri remplies de gélose nutritive) à des endroits critiques de la salle principale où la machine est placée.
  - Utilisation de dispositifs d'échantillonnage d'air pour déterminer le nombre d'organismes viables par mètre cube (ou pied cube) d'air dans la salle.
  - Emploi de boîtes de contact ou d'écouvillons pour vérifier la qualité des surfaces sur le plan microbiologique.

Bien qu'il faille restreindre au minimum l'accès de l'opérateur dans la salle de la machine une fois que le remplissage a commencé, la technique « finger dabs » peut être utile comme moyen additionnel de contrôle microbiologique.

- 12.7 La vérification de l'intégrité des filtres employés pour stériliser le produit et des filtres employés pour obtenir la qualité de l'air requise pour la douche à air à l'intérieur des machines de formage-remplissage-scillage et pour le procédé de moulage des contenants est critique dans la fabrication de produits stériles. L'intégrité du filtre stérilisé devrait être vérifiée avant son utilisation et être confirmée immédiatement après par une méthode appropriée comme le point de bulle, le test de diffusion ou le test du maintien de la pression.
- 12.8 Les vérifications effectuées dans le cadre du contrôle du produit en cours de procédé devraient porter sur :
- l'aspect
  - le volume de remplissage
  - l'épaisseur des parois du contenant
  - la détection des fuyards
  - les caractéristiques d'ouverture du contenant
- 12.9 Le contrôle et la surveillance en cours de fabrication devraient être effectués selon un programme écrit pré-établi décrivant les limites et les normes précises des essais; tous les résultats font l'objet d'un rapport officiel et sont évalués en regard de ces limites.

### **13. Validation du procédé aseptique — répartition de milieu**

- 13.1 La méthode habituelle, et celle qui est généralement acceptable, pour valider un procédé de filtration stérile et de répartition aseptique est la technique de simulation du procédé appelée « répartition de milieu » ou « répartition de bouillon ». Dans cette technique, on prépare un milieu de croissance microbienne liquide que l'on répartit en simulant une opération de remplissage normale. Le milieu nutritif est traité et manipulé d'une manière qui simule précisément le procédé de remplissage « normal », y compris l'exposition aux risques de contamination (venant des opérateurs, du milieu environnant, de l'équipement et des surfaces). Les contenants de milieu scellés ainsi obtenus sont ensuite incubés dans des conditions pré-établies puis examinés; on y recherche des preuves de croissance microbienne, ces résultats fournissant une indication du taux d'unités contaminées.
- 13.2 Il est important de souligner qu'en soi, la répartition d'une solution de milieu nutritif ne constitue pas une validation acceptable d'un procédé aseptique. Tout le cycle de fabrication doit être simulé, depuis la distribution et la reconstitution du milieu en poudre en ayant recours aux conditions normales de fabrication, jusqu'à la répartition et au scellement. Les opérateurs (et le nombre d'opérateurs), le nombre et le type de filtrations, etc. devraient être les mêmes que dans les conditions normales, tout comme les temps de retenue dans les récipients de mélange, les réservoirs de stockage temporaires, etc. L'activité générale devrait être à un niveau normal, et on ne devrait pas s'efforcer de prendre des précautions « spéciales » pour s'assurer que l'essai sera réussi. En fait, s'il doit y avoir une variation par rapport à la normale, ce ne peut être que dans la direction de plus grandes, et non de moindres, difficultés à surmonter sur le plan microbiologique.
- 13.3 On s'est objecté à cette technique en faisant remarquer que le milieu nutritif pouvait contaminer l'installation et l'équipement. Toutefois, lorsque le procédé est bien contrôlé et que la répartition du milieu est rapidement suivie d'un nettoyage et d'une désinfection et que l'équipement est stérilisé (au besoin), ce problème ne devrait pas se présenter. Il est néanmoins important de réaliser que ce risque existe et de prendre les mesures qui s'imposent.
- 13.4 Avant qu'une répartition valable de milieu à des fins de validation ne soit entreprise, toutes les mesures nécessaires de qualification de l'équipement et d'étalonnage des instruments doivent être terminées, ainsi que la certification appropriée (voir les sections 7, 8 et 9 du présent guide). Il faudrait également confirmer et certifier que les salles utilisées pour le traitement de la solution principale et pour le procédé de formage-

remplissage-scellage sont conformes aux normes environnementales qui s'appliquent dans chaque cas. (voir la section 10).

- 13.5 Les opérations normales de contrôle et de surveillance en cours de fabrication (voir la section 12) devraient être effectuées au cours des essais de répartition de milieu. Les réglages mécaniques qui sont autorisés durant la production devraient également être qualifiés.
- 13.6 Le milieu nutritif utilisé devrait permettre la croissance de la plus vaste gamme possible de micro-organismes raisonnablement susceptibles d'être rencontrés. Le digestat de caséine de soja liquide est le milieu le plus fréquemment recommandé et utilisé. On peut toutefois utiliser d'autres milieux à la condition qu'ils répondent aux critères requis et qu'ils puissent manifestement permettre la croissance de la gamme adéquate de micro-organismes.
- 13.7 Le nombre d'unités à remplir par cycle devrait être assez élevé pour permettre de déceler avec une grande probabilité un faible taux de contamination microbienne. Pour pouvoir déceler avec un niveau de confiance de 95 % un taux de contamination de un par mille unités remplies avec du milieu, on doit remplir au moins 3 000 unités.
- 13.8 Lors de la validation initiale d'une nouvelle machine ou installation de formage-remplissage-scellage, on devrait effectuer un nombre suffisant de cycles d'essai consécutifs de répartition de milieu pour s'assurer que les résultats obtenus sont systématiques, valides et qu'ils procurent un niveau acceptable d'assurance de stérilité. Ainsi, au moins trois cycles séparés, consécutifs et réussis (voir plus loin) devraient être réalisés pour chaque machine et pour chaque configuration de moule de façon à fournir une validation initiale acceptable d'une nouvelle installation de formage-remplissage-scellage. (Pour l'ampleur et la fréquence des revalidations, voir la section 16).
- 13.9 Le volume réparti par unité devrait être équivalent au volume de remplissage d'un cycle normal de fabrication lorsque c'est possible. Dans le cas de contenants de gros volumes, une quantité moindre peut être utilisée, pourvu qu'on s'assure de mouiller avec le milieu toute la surface interne du contenant.
- 13.10 Immédiatement après la répartition, on devrait examiner toutes les unités remplies pour y déceler d'éventuels fuyards, peut-être en appliquant une pression physique. Dans ce contexte, toute méthode de détection des fuites reposant sur l'usage de la chaleur ne devrait évidemment pas être employée. Tous les fuyards devraient être rejetés.

#### **14. Incubation**

L'incubation des unités remplies de milieu devrait se poursuivre pendant au moins 14 jours à la température ambiante; elle peut aussi se faire à la température ambiante pendant les 7 premiers jours et se poursuivre à une température de 30 à 35 °C pendant les 7 derniers jours. La pharmacie pourra déterminer d'autres périodes d'incubation acceptables pour s'assurer que les éventuels microorganismes contaminants soient détectables à l'oeil nu.

- 14.1 **Témoins de l'essai :** Les milieux utilisés dans l'évaluation doivent subir un essai de stimulation de la croissance; l'inoculation de 10 à 100 organismes par contenant est adéquate pour montrer les caractéristiques de croissance de l'organisme.
- 14.2 **Lecture des résultats :** Après 14 jours d'incubation, on devrait examiner visuellement toutes les unités remplies et incubées pour rechercher une croissance microbienne éventuelle. Les unités contaminées seront décelables par la turbidité du milieu, la présence de sédiment au fond ou de pellicules à la surface du milieu. Toutes les unités contaminées devraient être examinées en laboratoire, et l'espèce contaminante identifiée,

de façon à ce qu'on puisse prendre des mesures préventives. Pour que les résultats de l'essai de répartition de milieu soient valides, toutes les unités témoins inoculées devraient montrer une croissance.

14.3 Critères d'acceptation : Une limite couramment acceptée est 0,1 % à un niveau de confiance de 95 %.

## 15. Revalidation

15.1 Après la première validation du procédé aseptique, les essais de répartition de milieu et les simulations de procédé devraient être répétés à un degré et à une fréquence qui dépendront d'événements ou de changements pouvant avoir une incidence sur le risque de contamination microbienne pour le procédé et le produit. Des modifications importantes apportées à l'équipement ou aux installations, des changements de personnel, des tendances indésirables dans les résultats de la surveillance du milieu environnant, et des échecs aux essais de stérilité peuvent tous indiquer la nécessité de mettre immédiatement en application un protocole complet de validation du procédé (par exemple : un minimum de trois cycles consécutifs réussis de répartition de milieu), les installations responsables étant mises hors service jusqu'à ce que les problèmes aient été résolus et que les résultats des trois essais de répartition aient été évalués et jugés acceptables.

15.2 En absence de modifications importantes, ou de toute autre source d'inquiétude, la fréquence minimale des essais devrait être de deux fois par année par machine ou, dans les cas où les machines fonctionnent sur 24 heures, une fois par poste par année, c'est-à-dire 3 fois par année.

## 16. Documentation

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

### 16.1 Aperçu général

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.

### 16.2 Prévalidation

16.2.1 Description complète de la machine de formage-remplissage-scillage et des systèmes auxiliaires et rapports confirmant l'installation réussie conformément aux procédures de qualification de l'installation et certifiant que l'équipement et les systèmes, dans leur état actuel, fonctionnent de manière régulière à l'intérieur de limites définies.

16.2.2 Indication des normes environnementales désignées pour chaque stade de fabrication et attestation de la conformité de tous les milieux contrôlés aux normes désignées au cours des études (voir la section 10).



### 16.3 Qualification du procédé

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

- distribution des ingrédients;
- qualité de l'eau et approvisionnement en eau;
- nettoyage, désinfection ou stérilisation (selon le cas) de l'équipement et des services;
- stérilisation la vapeur de l'équipement, des récipients et de la tuyauterie;
- vérification de l'intégrité des filtres;
- installation, démarrage et réglage de l'équipement;
- vérifications du produit en cours de procédé (fuites, volumes de remplissage, épaisseur des parois, etc.);
- habillage et habillement du personnel.

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

- milieu utilisé
- volume réparti
- nombre d'unités remplies
- nombre de fuyards rejetés
- nombre d'unités incubées
- organismes témoins utilisés
- résultats des essais de vérification de l'intégrité des filtres
- enregistrement de tous les résultats de surveillance et de contrôle en cours de fabrication
- résultats de l'examen des unités incubées et évaluation des résultats en regard des critères du protocole;
- confirmation de la croissance dans les unités de contrôle inoculées.
- aperçu du nombre et des titres de compétence des employés prenant part aux études;
- politique et dossiers décrivant les interventions autorisées des exploitants;
- procédures écrites décrivant les modalités de tous les tests de laboratoire et les résultats officiels de tous les tests, assortis d'une évaluation des résultats en fonction des critères énoncés dans le ou les protocoles d'étude.

16.3.3 La validation des procédés de stérilisation utilisés pour un produit précis peut se faire de façon prospective ou concomitante. La stérilisation est un exemple de procédé dont on ne peut vérifier l'efficacité en examinant de façon rétrospective la documentation et les tests effectués sur le produit. Il faut savoir que l'application d'un procédé de stérilisation validé et bien contrôlé n'est pas le seul facteur qui assure que le produit est stérile et qu'il peut être utilisé pour les fins prévues. Il faut choisir la méthode la plus appropriée et justifier ce choix à l'aide des documents voulus. Pour plus de renseignements à propos du choix de la méthode à suivre, prière de consulter les Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques. La validation doit être effectuée, documentée et évaluée; la méthode de validation de même que le produit fini doivent être approuvés par l'équipe de validation.

16.3.3.1 La validation prospective du procédé de stérilisation convient quand de nouveaux produits ou de nouvelles formulations de produits existants sont en cours d'élaboration ou quand on apporte à un procédé de stérilisation existant une modification qui pourrait compromettre la qualité ou la stérilité d'un médicament.

- 16.3.3.2 La validation concomitante du procédé de stérilisation convient pour les produits existants quand un changement prévu sans rapport avec le procédé de stérilisation n'est pas censé avoir d'effet sur la qualité ou la stérilité d'un médicament.

#### 16.4 Expertise

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

L'évaluation devrait comprendre une appréciation de la capacité des programmes d'entretien de la machine de formage-remplissage-scellage, de l'équipement et des instruments auxiliaires de maintenir les conditions qui ont été validées (voir la section 11). L'évaluation doit préciser également toutes les procédures de surveillance et de contrôle du procédé nécessaires pour s'assurer régulièrement que les conditions validées sont maintenues.

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

### 17. Références

Pour de plus amples renseignements sur les procédés de formage-remplissage-scellage, consulter les références suivantes :

H. Berrebi, " *The bottle-pack system for the pharmaceutical industry* ", pub. Rommelag AG, Hintere Bahnhofstrasse 78, CH-5001, Aarau, Suisse.

F. Leo , 1987, " *Chapter in Aseptic Pharmaceutical Manufacturing - Technology for the 1990's.* ", Ed. Olson and Groves. pub. Interpharm Press.

J.R. Sharp, 1987, " *Manufacture of sterile pharmaceutical products using 'blow-fill-seal' technology* ", *Pharmaceutical Journal*, 239, 106.

J.R. Sharp, Feb 1988, " *Validation of a new form-fill-seal installation* ", *Manufacturing Chemist*, p.22.

L. Zimmerman, 1984, " *Technical measures for aseptic packaging of liquids with the 'bottlepack-aseptic-system'* ", *Drugs made in Germany*, 41, (2), 56.