

## **FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES**

### **Principe**

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit strictement suivre des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. La garantie de la stérilité et des autres aspects de la qualité des médicaments ne repose pas uniquement sur les choix de traitement terminal ou des tests réalisés sur les produits finis.

Note : Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, il faut se référer à d'autres documents tels que les recueils de normes EN/ISO.

### **Généralités**

1. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré par des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

2. Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de remplissage doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui sont menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.

3. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés.

Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air « au repos ». L'état « au repos », est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste. L'état « en activité », est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

Les états « en activité » et « au repos » doivent être définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée.

Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée :

Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts, les points de connexions aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement

garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

Un flux d'air unidirectionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

### **Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée**

4. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme EN/ISO 14644-1. Leur classification doit être clairement distincte du monitoring de l'environnement « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous.

	<b>Nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</b>			
	<b>Au repos</b>		<b>En activité</b>	
<b>Classe</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>5 µm</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>5 µm</b>
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

5. Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1m<sup>3</sup> doit être prélevé à chaque point d'échantillonnage. Pour les zones de classe A, la classification des particules en suspension dans l'air correspond à une classification ISO 4.8 basée sur la limite fixée pour les particules ≥5,0 µm. Pour les zones de classe B (au repos), la classification des particules en suspension dans l'air correspond à une classification ISO 5 pour les deux tailles de particules considérées. Pour les zones de classe C (au repos et en activité), la classification des particules en suspension dans l'air correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8. Pour les zones de classe D (au repos), la classification des particules en suspension dans l'air correspond à une classe ISO 8. Pour les essais de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points d'échantillonnage et le volume des échantillons en se basant sur la concentration maximale admissible pour la plus grande taille de particules considérée ainsi que la méthode d'interprétation des résultats obtenus

6. Compte-tenu du taux élevé de particules supérieures ou égales à 5,0 µm susceptibles de sédimenter dans les tubes de prélèvements longs, des compteurs de particules portables équipés de tubes courts doivent être utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels.

7. La classification « en activité » peut être démontrée pendant les opérations de routine,

des opérations simulées ou pendant la validation du procédé de fabrication à l'aide d'un milieu de culture puisqu'il est demandé à cette occasion de reproduire les situations les plus défavorables. La norme ISO 14644-2 fournit des informations sur les essais à réaliser pour démontrer le maintien de la conformité aux classes de propreté définies.

### **Monitoring des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée**

8. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être monitorés «en activité» de façon systématique et les emplacements d'échantillonnage doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et /ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

9. Pour les zones de classe A, le monitoring particulière doit être conduit pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés où des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou de présenter un risque, dû par exemple à des organismes vivants ou des risques radioactifs. Dans ces cas, le monitoring des opérations de montage des équipements ne peut être entrepris que préalablement à l'exposition au danger. Un monitoring doit également être réalisé pendant des simulations de procédés de fabrication. Les zones de classe A doivent être monitorées selon une fréquence et avec des volumes d'échantillons tels que toutes les interventions, événements transitoires et toute défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés. Il est admis qu'il est difficile de démontrer de faibles niveaux de particules  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  au point de remplissage du fait de la génération de particules ou de gouttelettes à partir du produit lui-même.

10. Il est recommandé d'appliquer des principes similaires de monitoring pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée. Le niveau de monitoring particulière doit être déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de classe A de la zone de classe B. Les zones de classe B doivent être monitorées avec une fréquence et un volume d'échantillons adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soient détectées et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés.

11. Les systèmes de monitoring des particules en suspension dans l'air peuvent être des compteurs de particules indépendants, un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu doit être adapté à la taille de particule recherchée. Lorsque les compteurs de particules sont éloignés des têtes d'échantillonnage, les longueurs des tubulures et les diamètres de chacune des tubulures des systèmes d'échantillonnage doivent être pris en compte quant aux risques de perte de particules dans la tubulure. Le choix du système de monitoring doit prendre en compte tous les risques présentés par les matières utilisées en production, par exemple celles qui entrent dans les productions d'organismes vivants ou de produits radiopharmaceutiques.

12. Les volumes d'échantillons prélevés par des systèmes automatisés pour le monitoring des zones sont fonction de la vitesse d'échantillonnage du système utilisé. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit le même que celui utilisé pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

13. Dans les zones de classe A et B, le monitoring de la concentration en particules  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  revêt une importance particulière car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. La détection occasionnelle de particules  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  peut être attribuée à des faux comptages liés au bruit de fond électronique, aux interférences lumineuses et autres artéfacts. Toutefois, la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessitent une enquête. De tels événements peuvent indiquer précocement une défaillance du système de traitement d'air, de

l'équipement de remplissage ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

14. Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps de purge de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations.

15. La surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps de purge recommandés doivent être respectés.

16. D'autres paramètres comme la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les standards définis de propreté.

17. Le tableau ci-dessous fournit quelques exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes. (Voir aussi les paragraphes 28 à 35):

<b>Classe</b>	<b>Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphes 28 -30)</b>
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires à des fins de remplissage.

<b>Classe</b>	<b>Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 31-35)</b>
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

18. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment monitorées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats du monitoring doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Un monitoring microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

19. Recommandations pour le monitoring microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production:

<b>Limites recommandées de contamination microbiologique (a)</b>				
<b>Classe</b>	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri (diam.: 90 mm), ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

20. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats du monitoring particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

### **Technologie de l'isolateur**

21. Le recours à un isolateur en vue de diminuer les interventions humaines dans les zones de fabrication peut réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique au contact de l'environnement des produits fabriqués de façon aseptique. Les isolateurs et les dispositifs de transfert peuvent être de conceptions très variées. La conception de l'isolateur et du local dans lequel il se trouve doit permettre d'obtenir la qualité d'air requise dans chacune des zones. Les isolateurs sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites. Les dispositifs de transfert peuvent être équipés d'une porte simple, de doubles portes ou des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation.

22. Toutes les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire.

23. La qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'isolateur. Celle-ci doit être contrôlée et correspond au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

24. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, la désinfection du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.

25. Un monitoring en routine doit être effectuée et comprendre des essais fréquents de fuite sur l'isolateur et sur le système manchettes/ gants.

### **Technologie de formage/remplissage/scellage**

26. Les unités de formage/remplissage/scellage sont des machines spécifiquement

conçues pour façonner des récipients à partir de granulés thermoplastiques, les remplir, puis les sceller, en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Une unité de formage/remplissage/scellage pour la production aseptique équipée d'une douche d'air efficace de classe A peut être installée dans un local de classe C au moins, pour autant que des vêtements de protection de classe A/B soient utilisés. « Au repos », le local se doit être conforme aux limites microbiologiques et particulaires et, « en activité », aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage/remplissage/scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être installé dans des locaux de classe D au moins.

27. En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants :

- conception et qualification du matériel;
- validation et reproductibilité des opérations de nettoyage et de stérilisation en place ;
- classe du local dans lequel le matériel est installé ;
- formation et tenue vestimentaire de l'opérateur ;
- interventions dans la zone critique de la machine, et notamment toute opération d'assemblage aseptique préalable au remplissage.

### **Produits stérilisés dans leur récipient final**

28. La préparation des accessoires et de la plupart des produits doit être effectuée au moins dans un local de classe D en vue d'obtenir de faibles niveaux de contamination microbiologique et particulière adaptés aux opérations de filtration et de stérilisation. La préparation doit être effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque important ou inhabituel de contamination microbiologique du produit (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, que sa stérilisation ne doit pas intervenir avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos).

29. Le remplissage des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisé dans un local de classe C au moins.

30. Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement, en raison par exemple, de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, le remplissage doit être effectué à un poste de travail de classe A dans un local de classe C au moins. Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage avant stérilisation finale doivent généralement être effectués dans un local de classe C.

### **Préparation aseptique**

31. Après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D au moins. La manipulation des matières premières et accessoires stériles qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation ou à filtration stérilisante doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

32. La préparation de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C; si non, la préparation du matériel et des produits doit se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

33. La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

34. Le transfert, avant bouchonnage, de récipients partiellement clos, tels que ceux qui

sont utilisés pour la lyophilisation, doit s'effectuer soit à un poste de travail de classe A dans un local de classe B, soit dans des chariots de transfert scellés dans un local de classe B.

35. Pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et le remplissage doivent se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B, si le produit est exposé et s'il n'est pas filtré ultérieurement.

## **Personnel**

36. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.

37. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction), il convient d'assurer leur information et leur supervision.

38. Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne doit pas pénétrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles, qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.

39. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

40. Les montres, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

41. Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

42. Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

43. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

- Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
- Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

- Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

44. Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

45. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

## **Locaux**

46. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

47. Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les rebords, les étagères, les armoires et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas de renforcements difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

48. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

49. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

50. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

51. Les vestiaires doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. La dernière partie du vestiaire doit relever, « au repos », de la même classe que la zone à laquelle il mène. L'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est parfois préférable. De manière générale, les lave-mains ne doivent être installés que dans la première partie des vestiaires.

52. Les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle et/ou sonore doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

53. Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). Une attention



particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires propres destinés à être en contact avec eux. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou contenant des virus ou bactéries vivants. Des moyens de décontamination de la zone et le traitement de l'air extrait de la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

54. Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

55. L'alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression doivent être équipées d'un indicateur de différentiel de pression et ce différentiel de pression doit être régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

## **Matériel**

56. Les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (ex. : tunnel de stérilisation).

57. Dans la mesure du possible, le matériel, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci doit être effectuée, dans la mesure du possible, après la remise en état.

58. Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone doit être nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

59. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

60. L'ensemble du matériel, tels que les stérilisateur, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres évents et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée. Leur remise en service doit être approuvée.

## **Désinfection**

61. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Elles doivent être minutieusement nettoyées, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Un monitoring microbiologique régulier est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

62. Les désinfectants et les détergents doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions doivent être conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée à moins qu'elles n'aient été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B doivent être stériles.

63. La fumigation des zones d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

## **Production**

64. Des précautions doivent être prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.

65. Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire l'objet d'une répartition dans les zones utilisées pour la fabrication d'autres médicaments ; cependant, la répartition de vaccins à base de germes tués ou constitués d'extraits bactériens peut s'effectuer, après inactivation, dans les mêmes locaux que ceux utilisés pour la répartition d'autres médicaments stériles.

66. La validation des procédés de fabrication aseptique doit comprendre la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture (test de media-simulation). Le choix du milieu de culture doit dépendre d'une part de la forme pharmaceutique du produit et d'autre part de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif.

67. Le test de simulation du procédé de fabrication doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprendre les étapes critiques. Il doit également prendre en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions normales ainsi que les situations considérées comme les cas les plus défavorables.

68. Les tests de simulation du procédé doivent être réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes et doivent être répétés à intervalles réguliers et après toute modification significative du système d'alimentation en air filtré, des équipements, du procédé ou du nombre d'équipes. Les tests de simulation doivent normalement être répétés deux fois par an, pour chaque équipe et chaque procédé.

69. Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de media-fill-simulation doit permettre d'évaluer correctement le procédé. Pour les lots de petite taille, le nombre de contenants remplis doivent être au moins égal à la taille d'un lot de production. L'objectif doit être de « zéro contenant une contamination micro biologique » et les règles suivantes doivent s'appliquer :

- Quand le nombre d'unités remplies est inférieur à 5 000 contenants, aucun contenant contaminé ne doit être détecté.
- Quand le nombre d'unités remplies est de 5 000 à 10 000 unités :
  - a) une (1) unité contaminée doit conduire à une enquête incluant la possibilité de répéter le test de simulation
  - b) deux (2) unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.
- Quand le nombre d'unités remplies est supérieur à 10 000 unités :
  - a) une (1) unité contaminée doit conduire à une enquête
  - b) deux (2) unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.

70. Quelle que soit la taille du lot, des contaminations microbiennes sporadiques peuvent indiquer un faible niveau de contamination qui doit faire l'objet d'une enquête. L'enquête menée suite à des non conformités avérées doit intégrer l'évaluation du risque de non-stérilité des lots fabriqués depuis le dernier test de media-fill simulation conforme.

71. Il convient de veiller à ce que les validations n'entraînent aucun risque pour les fabrications.

72. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci doivent être régulièrement contrôlées. Ce contrôle doit porter sur la contamination chimique et biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de

toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

73. Les activités doivent être limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs doivent être mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs. La température ambiante et l'humidité ne doivent pas être trop élevées en raison du type de vêtements portés dans ces zones.

74. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

75. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

76. Des mesures doivent être prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulaire des produits finis.

77. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel doivent être manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

78. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, doit être le plus court possible. Une durée limitée doit être fixée en fonction des conditions de stockage.

79. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien doit être le plus bref possible. Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de stockage.

80. La biocharge (contamination microbienne) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. La détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final. Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées (« overkill ») sont définis pour les stérilisations finales, la biocharge peut être surveillée à une fréquence préétablie et justifiée. Pour les produits autorisés en libération paramétrique, la détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot et est considérée comme un contrôle en cours de procédé. Le niveau de contamination en endotoxines doit être contrôlé si nécessaire. Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur un filtre antimicrobien, si possible immédiatement avant le remplissage.

81. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateurs à double porte, scellés dans le mur ou suivant une procédure garantissant une non contamination. Les gaz non combustibles doivent passer au travers d'un filtre antimicrobien.

82. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée et la validation vérifiée à

intervalles déterminés sur la base de résultats antérieurs ou lors de toute modification significative du procédé ou du matériel.

## **Stérilisation**

83. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une simple solution aqueuse ou huileuse. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être conforme à l'autorisation de fabrication et à l'autorisation de mise sur le marché.

84. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. La validité de la méthode doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

85. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement.

86. Des schémas des chargements validés doivent être établis pour chaque méthode de stérilisation.

87. Les indicateurs biologiques doivent être considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Leur qualité doit être vérifiée à l'aide de témoins positifs. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions en vue d'éviter qu'ils soient à l'origine de contaminations microbiennes.

88. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires doit être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandelettes pour autoclave peuvent être utilisés le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation, mais elles ne garantissent pas la stérilité du lot.

89. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent pouvoir être consultés. Ils doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération des lots.

## **Stérilisation par la chaleur**

90. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré sur un diagramme indiquant le temps et la température sur une échelle suffisamment grande ou par tout autre dispositif suffisamment juste et précis. La position des sondes permettant l'enregistrement et/ou le contrôle de la température doit être déterminée au cours de la validation. La température doit être, s'il y a lieu, contrôlée grâce à une seconde sonde de température indépendante située au même endroit.

91. Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent aussi être utilisés mais ne doivent pas remplacer les contrôles physiques.

92. Il faut prévoir un temps de chauffage suffisant pour que la totalité de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer le temps de stérilisation. Ce temps doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

93. Après le plateau de stérilisation d'un cycle, des précautions doivent être prises pour éviter la contamination de la charge stérilisée au cours du refroidissement. Tout fluide ou gaz de refroidissement en contact avec le produit doit être stérile, sauf s'il peut être démontré que tout flacon non étanche sera refusé.

### **Chaleur humide**

94. La température et la pression doivent être toutes deux utilisées pour contrôler le procédé. Le système de pilotage doit normalement être indépendant du système de surveillance et des enregistrements. Les systèmes de pilotage et de contrôle automatiques sont validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du procédé. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation sont enregistrées et contrôlées par l'opérateur. Les résultats des enregistreurs de température indépendants de l'autoclave sont comparés en routine à ceux enregistrés durant le cycle de stérilisation. Pour des stérilisateur munis d'une évacuation dans le bas de la chambre, il peut aussi s'avérer nécessaire d'enregistrer la température à cet endroit, tout au long du cycle de stérilisation. La chambre doit subir régulièrement des tests d'étanchéité lorsque le cycle comprend une phase de dépression.

95. Les produits à stériliser, à l'exception des récipients scellés, sont emballés dans un matériau qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur, mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Toute la charge doit être en contact avec l'agent stérilisant, à la température et à la durée requises.

96. La vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité convenable et ne doit pas contenir d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel.

### **Chaleur sèche**

97. Le procédé doit comporter une circulation d'air dans la chambre et pouvoir maintenir une surpression pour empêcher l'entrée d'air non stérile. Tout air entrant doit passer sur un filtre à haute efficacité (HEPA). Lorsque la méthode est aussi utilisée pour la destruction des pyrogènes, la validation doit comporter l'utilisation d'endotoxines.

### **Stérilisation par irradiation**

98. La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation d'accessoires et de produits sensibles à la chaleur. Compte tenu que de nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, cette méthode n'est acceptable que si l'absence de détérioration a été démontrée expérimentalement. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas normalement une méthode acceptable de stérilisation.

99. La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le processus de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, doivent être utilisés. Les dosimètres doivent être

introduits dans la charge en nombre suffisant et suffisamment rapprochés, pour qu'il y ait toujours un dosimètre dans l'irradiateur. Lorsque l'on utilise des dosimètres en plastique, ils doivent être employés dans les limites de validité de leur calibration. Les dosimètres sont lus peu de temps après leur exposition aux radiations.

100. Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme un moyen de contrôle supplémentaire.

101. Les procédures de validation doivent démontrer que les variations de densité des conditionnements ont été prises en considération.

102. Des procédures doivent permettre d'éviter les risques de confusion entre produits irradiés et non irradiés. Chaque conditionnement doit porter un disque de couleur radio-sensible montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

103. La dose totale d'irradiation doit être administrée en un intervalle de temps prédéterminé.

### **Stérilisation à l'oxyde d'éthylène**

104. Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux de gaz résiduel et les produits de réaction jusqu'à des limites acceptables pour le type de produit ou de matériel considéré.

105. Le contact direct entre le gaz et les micro-organismes est essentiel. Des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans certaines substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La quantité et la nature des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de façon significative.

106. Avant l'exposition au gaz, les produits doivent atteindre le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre doit tenir compte de l'exigence de diminuer le temps avant stérilisation.

107. Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé au moyen d'indicateurs biologiques appropriés, utilisés en nombre convenable et répartis à travers la charge. L'information ainsi obtenue doit faire partie du dossier de lot.

108. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent comporter la durée du cycle, la pression, la température, l'humidité et la concentration en gaz dans la chambre ainsi que la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température doivent être enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

109. Après la stérilisation, la charge doit être stockée selon une méthode établie et dans un endroit ventilé, pour favoriser l'élimination du gaz résiduel et des produits de réaction jusqu'au niveau requis. Ce procédé doit être validé.

## **Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final**

110. La filtration seule n'est pas considérée comme suffisante lorsqu'il est possible d'effectuer une stérilisation dans le récipient final. Parmi les méthodes actuellement disponibles, c'est la stérilisation à la chaleur humide qui doit être préférée. Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou les liquides peuvent être filtrés sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal de 0,22 micron (ou moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes, puis, recueillis dans un récipient stérilisé. Ces filtres peuvent retenir les bactéries et les moisissures, mais pas tous les virus ni les mycoplasmes. Il convient d'envisager de compléter la filtration par un traitement ultérieur à la chaleur.

111. Etant donné que la filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation, une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant le remplissage, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être effectuée aussi près que possible du point de remplissage.

112. Les caractéristiques des filtres doivent être telles que le relargage de fibres soit minimal.

113. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent être déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent faire partie du dossier de lot. L'intégrité des filtres événements et des filtres à gaz situés aux points critiques doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

114. Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée.

115. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en relargant d'autres substances.

## **Dernières étapes de la fabrication**

116. Les récipients lyophilisés partiellement bouchés doivent être maintenus sous classe A jusqu'à ce que le bouchon soit entièrement inséré.

117. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à 100% à des essais démontrant leur intégrité. Pour les autres types de récipients, le test d'intégrité doit être réalisé sur la base d'un d'échantillonnage, selon des procédures appropriées.

118. Pour les récipients répartis de façon aseptique, le système de fermeture n'est pas complet tant que la capsule d'aluminium n'a pas été sertie sur le bouchon. Le sertissage de la capsule doit intervenir le plus rapidement possible après l'insertion du bouchon.

119. Comme l'équipement utilisé pour le sertissage des capsules peut générer d'importantes quantités de particules non-viables, il doit être situé dans un emplacement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.

120. Le sertissage des capsules peut être considéré comme partie intégrante du procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme une opération réalisée en dehors de la zone stérile. Dans ce dernier cas, les récipients doivent être protégés par un flux d'air de classe A de la sortie de la zone stérile jusqu'au sertissage de la capsule.

121. Les flacons dont le bouchon est manquant ou mal placé doivent être rejetés avant le sertissage de la capsule. Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures appropriées doivent être utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour minimiser les risques de contamination microbienne.

122. La mise en place de dispositifs de protection ou des isolateurs peuvent permettre d'assurer les conditions requises de stérilité et de limiter les interventions humaines directes pendant les opérations de sertissage.

123. Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide doit être vérifié après un délai approprié et prédéterminé.

124. Après le remplissage, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

### **Contrôle de la qualité**

125. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

126. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle en continu de l'ensemble des étapes de fabrication.

127. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, et doivent comporter en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

a. pour les produits qui ont été répartis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients répartis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque intervention importante.

b. pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.