

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIÈRE I : FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES VÉTÉRINAIRES¹

Table des matières

<i>Numéro de Section</i>	<i>Descriptif</i>
1- Champ d'application	Inclut d'autres cas (autres que les produits stériles) où les principes généraux de cette annexe peuvent être appliqués.
2- Principe	Principes généraux appliqués à la fabrication de produits stériles.
3- Système Qualité	Souligne les exigences spécifiques du système qualité pharmaceutique appliqué aux produits stériles.
4- Locaux	Recommandations portant sur les considérations spécifiques en matière de conception des locaux ainsi que sur la qualification des locaux, y compris l'utilisation des technologies barrières.
5- Equipements	Recommandations portant sur la conception et le fonctionnement des équipements.
6- Utilités	Recommandations portant sur les utilités, telles que l'eau, le gaz et le vide.
7- Personnel	Recommandations concernant la formation, les connaissances et compétences spécifiques à acquérir. Traite également des recommandations en matière de qualification du personnel.
8- Production et technologies spécifiques	Recommandations concernant les modalités de la répartition aseptique et de la stérilisation terminale, les exigences en matière de stérilisation des produits, des équipements et des articles de conditionnement. Recommandations concernant les différentes technologies telles que la lyophilisation et les technologies de formage/répartition/scellage, pour lesquelles des exigences spécifiques s'appliquent.
9- Environnement et processus	Cette section diffère des éléments prévus en section 4, et s'applique ici à la surveillance de routine en lien avec la conception des systèmes, l'établissement de niveaux d'alerte et de limites d'action et l'examen des tendances.
10- Contrôle qualité (CQ)	Recommandations en matière de contrôle de la qualité relatif aux produits stériles.
11- Glossaire et acronymes	Clarifications de certaines terminologies spécifiques.

¹ Annex 1 : Manufacture of Sterile Medicinal Products (C(2022) 5938 final), EudraLex Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines – European Commission.

1. CHAMP D'APPLICATION

La fabrication de produits stériles couvre un large éventail de produits (substance active, excipient, article de conditionnement primaire et produit fini), de présentations (de la dose unique au format multi-dose), de procédés (des systèmes hautement automatisés aux procédés manuels) et de technologies (biotechnologies, systèmes classiques de fabrication et systèmes clos). La présente annexe fournit des recommandations qui doivent être utilisées pour la conception et la surveillance des locaux, des équipements, des systèmes et des procédures utilisés pour la fabrication de tous les **produits stériles, en appliquant les principes de gestion du risque qualité, afin de s'assurer que la contamination microbienne, particulaire et par des endotoxines/pyrogènes est évitée dans le produit fini.**

La gestion du risque qualité s'applique au présent document dans son intégralité et ne sera normalement pas mentionnée dans des paragraphes spécifiques. Lorsque des limites, des fréquences ou des plages spécifiques sont mentionnées, celles-ci doivent être considérées comme une exigence a minima. Elles sont basées sur l'expérience des autorités dans la gestion des problématiques qui ont été identifiées et qui ont eu une incidence sur la sécurité des patients.

L'objectif de cette annexe est de fournir un guide pour la fabrication des produits stériles. Toutefois, certains principes et recommandations, tels que la stratégie de maîtrise de la contamination, la conception des locaux, la classification des salles propres, la qualification, **l'habillement du personnel, la validation et la surveillance, peuvent être utilisés dans le cadre de la fabrication d'autres produits** qui ne sont pas destinés à être stériles tels que certains liquides, crèmes, pommades et intermédiaires biologiques à faible biocharge, notamment lorsque la maîtrise et la réduction de la contamination microbiologique, particulaire et en endotoxines/pyrogènes sont considérées comme **importantes. Lorsqu'un fabricant choisit d'appliquer ces recommandations aux produits non stériles, il doit clairement documenter quels principes ont été adoptés et démontrer la conformité à ces principes.**

2. PRINCIPE

2.1 La fabrication de produits stériles est soumise à des exigences particulières afin de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire ou par des endotoxines/pyrogènes. Les domaines clés suivants doivent être pris en considération :

- i. Les locaux, les équipements et les procédés doivent être conçus, qualifiés et/ou **validés de manière appropriée et, le cas échéant, faire l'objet d'un suivi en continu,** conformément aux lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF). **L'utilisation de technologies appropriées** (par exemple, les systèmes barrières à accès restreint (RABS), les isolateurs, les systèmes robotisés, les méthodes rapides/alternatives et les systèmes de surveillance en continu) doit être envisagée pour accroître la protection du **produit contre d'éventuelles sources externes de contaminations microbiennes, d'endotoxines/pyrogènes ou de particules en provenance notamment du personnel, du matériel ou de l'environnement, et contribuer à la détection rapide des contaminants potentiels dans l'environnement et le produit.**
- ii. Le personnel doit avoir les qualifications, l'expérience, la formation et le **comportement adaptés, en mettant l'accent sur les principes relatifs à la protection des produits stériles** durant les opérations de fabrication et de distribution.

iii. Les procédés et les systèmes de surveillance pour la fabrication de produits stériles doivent être conçus, mis en service, qualifiés, surveillés et régulièrement réévalués par du personnel possédant les connaissances appropriées en matière de procédés, d'ingénierie et de microbiologie.

iv. Les matières premières et les articles de conditionnement doivent faire l'objet de contrôles et d'essais appropriés afin de s'assurer que le niveau de biocharge et d'endotoxines/pyrogènes convient à l'utilisation.

2.2 Les installations, les équipements, les activités de fabrication et les procédés doivent être considérés conformément aux principes de gestion du risque qualité afin de permettre, **proactivement, d'identifier, d'évaluer scientifiquement** et de contrôler les risques potentiels pour la qualité. Lorsque des approches alternatives sont utilisées, celles-ci doivent être étayées de façon appropriée par une justification, une évaluation des risques et leur atténuation, afin de répondre aux attentes de la présente annexe.

Dans un premier temps, la gestion du risque qualité doit prioritairement considérer une **conception appropriée de l'installation, des équipements et des procédés, puis la création** de procédures adaptées et enfin, la mise en place de systèmes de surveillance permettant **de démontrer que la conception et les procédures ont été correctement mises en œuvre** et continuent de fonctionner conformément aux attentes. La surveillance ou les tests, **individuellement, ne suffisent pas à l'assurance de stérilité** des produits fabriqués.

2.3 Une stratégie de contrôle de la contamination (CCS) doit être mise en place pour l'ensemble des installations afin de définir tous les points critiques de contrôle et d'évaluer l'efficacité des moyens de maîtrise (conception, documentation technique et organisationnelle) et **l'efficacité des mesures de surveillance utilisées pour gérer les risques affectant la qualité et la sécurité des médicaments**. La stratégie CCS doit conduire à une assurance forte en matière de prévention des contaminations. **La CCS doit faire l'objet d'une revue régulière et, le cas échéant, faire l'objet d'une mise à jour, afin d'améliorer en permanence les méthodes de fabrication et de contrôle**. Son efficacité doit être revue périodiquement. Lorsque des systèmes de maîtrise sont déjà en place et gérés de manière appropriée, ceux-ci peuvent être conservés, mais ils doivent être référencés dans la CCS et les interactions existantes entre ces systèmes doivent être maîtrisées.

2.4 Le contrôle de la contamination et les mesures prises pour réduire les risques de contamination par les microbes, les endotoxines/pyrogènes et les particules comprennent des séries interdépendantes de pratiques et de mesures. Celles-ci sont généralement évaluées, contrôlées et surveillées individuellement, mais leur efficacité collective doit être considérée dans son ensemble.

2.5 Le développement de la CCS requiert une connaissance détaillée des techniques et des procédés. Les sources potentielles de contamination peuvent être liées aux débris microbiens et cellulaires (par exemple pyrogènes, endotoxines) ainsi qu'aux particules (par exemple de verre ou d'autres particules visibles et subvisibles).

Les éléments à prendre en considération dans une CCS doivent inclure (sans s'y limiter) :

- i. La conception de l'installation et des procédés, y compris la documentation associée.
- ii. Les locaux et les équipements.
- iii. Le personnel.

- iv. Les utilités.
- v. Le contrôle des matières premières — y compris les contrôles en cours de fabrication.
- vi. Les contenants et les composants de fermeture.
- vii. **L'agrément des fournisseurs** — tels que les fournisseurs de composants clés, les prestataires de stérilisation des composants et des systèmes à usage unique (SUS) et les prestataires de services pour les activités critiques.
- viii. La gestion des activités externalisées et la disponibilité ou la transmission **d'informations essentielles entre les parties impliquées, par exemple pour les prestations de stérilisation.**
- ix. La gestion de risques des procédés.
- x. La validation des procédés.
- xi. La validation des procédés de stérilisation.
- xii. La maintenance préventive des équipements, des utilités et des locaux (maintenance planifiée et non planifiée) selon une approche garantissant l'absence de risque supplémentaire de contamination.
- xiii. Le nettoyage et la désinfection.
- xiv. Les systèmes de surveillance y compris une évaluation de la faisabilité de **l'introduction de méthodes alternatives scientifiquement éprouvées optimisant la détection de la contamination de l'environnement.**
- xv. Les mécanismes de prévention : analyse des tendances, investigation détaillée, détermination des causes racines, actions correctives et préventives (CAPA) et outils **d'investigation suffisants.**
- xvi. **L'amélioration continue basée sur les informations acquises de ce qui précède.**

2.6 La CCS doit tenir compte de tous les aspects du contrôle de la contamination et prévoir une revue continue et périodique donnant lieu, le cas échéant, à des mises à jour au sein du système qualité pharmaceutique. Les changements planifiés apportés aux systèmes en place doivent être évalués en fonction de toute incidence sur la CCS, que ce soit avant ou après **leur mise en œuvre.**

2.7 Le fabricant doit prendre toutes les mesures et précautions nécessaires pour assurer la **stérilité des produits fabriqués dans ses installations.** L'assurance de la stérilité ou de tout autre aspect de la qualité ne doit pas reposer uniquement sur un procédé de stérilisation terminale ou le contrôle qualité du produit fini.

3. SYSTÈME QUALITE PHARMACEUTIQUE (POS)

3.1 La fabrication de produits stériles est une activité complexe qui requiert des contrôles et des mesures spécifiques pour assurer la qualité des produits fabriqués. Par conséquent, le système qualité pharmaceutique du fabricant doit considérer les exigences spécifiques de la fabrication des produits stériles et veiller à ce que toutes les activités soient efficacement maîtrisées de manière à ce que le risque de contamination microbienne, particulière ou par des endotoxines/pyrogènes soit minimal dans les produits stériles. Outre les exigences relatives au système qualité pharmaceutique détaillées au chapitre 1 des BPF (Bonnes pratiques de fabrication de médicaments vétérinaire), le système qualité pharmaceutique pour la fabrication de produits stériles doit aussi s'assurer que :

- i. Un système efficace de gestion des risques est intégré à toutes les étapes du cycle de vie du produit dans le but de réduire la contamination microbienne et d'assurer la qualité des produits stériles fabriqués.
- ii. Le fabricant dispose d'une connaissance et d'une expertise suffisantes en ce qui concerne les produits fabriqués, les équipements, les méthodes d'ingénierie et de fabrication utilisées qui ont une incidence sur la qualité du produit.
- iii. L'analyse des causes racines des défaillances des procédures, des procédés ou des équipements est effectuée de manière à ce que le risque pour le produit soit correctement identifié et évalué, de façon à mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives (CAPA) appropriées.
- iv. La gestion des risques est appliquée à l'élaboration et à la mise à jour de la CCS, afin d'identifier, d'évaluer, de réduire/éliminer (le cas échéant) et de maîtriser les risques de contamination. La gestion des risques doit être documentée et inclure la justification des décisions de réduction des risques et d'acceptation du risque résiduel.
- v. La direction du fabricant doit superviser efficacement la surveillance tout au long du cycle de vie de l'installation et du produit. Les résultats de la gestion des risques doivent être revus régulièrement dans le cadre de la gestion continue de la qualité, notamment en cas de changement ou en cas d'apparition d'un problème notable, ainsi que lors des revues qualité produit.
- vi. Les procédés associés à la production, au stockage ou au transport des produits stériles ne doivent pas compromettre leur qualité. Parmi les aspects à prendre en considération figurent : l'intégrité des contenants, les risques de contamination et la prévention des dégradations en veillant à ce que les produits soient conservés conformément aux conditions de stockage enregistrées.
- vii. Les personnes responsables de la certification / libération des produits stériles ont un accès approprié à l'information sur la fabrication et la qualité et possèdent les connaissances et l'expertise nécessaires dans la fabrication des produits stériles et les attributs qualité critiques qui y sont associés. Ceci afin de permettre à ces personnes de déterminer si les produits stériles ont été fabriqués conformément aux spécifications enregistrées et au procédé approuvé et s'ils sont de la qualité requise.

3.2 Toutes les non-conformités, telles que les essais de stérilité non conformes, les dépassements des seuils lors de la surveillance environnementale ou les écarts par rapport aux procédures établies doivent faire l'objet d'une investigation appropriée avant la certification/ libération

du lot. L'enquête doit déterminer l'impact potentiel sur les procédés et la qualité des produits et déterminer si d'autres lots ou d'autres procédés sont potentiellement concernés. La raison d'inclure ou d'exclure un lot ou un produit du champ d'application de l'investigation doit être clairement justifiée et enregistrée.

4. LOCAUX

- 4.1 La fabrication des produits stériles doit être effectuée dans des salles propres appropriées, **dont l'accès doit se faire par des vestiaires qui servent de sas au personnel et par des sas pour les équipements et les matières.** Les salles propres et les vestiaires doivent être entretenus selon des standards de propreté appropriés et alimentés par un air filtré sur des **filtres d'une efficacité appropriée. Les contrôles et la surveillance doivent être** scientifiquement justifiés. Ils doivent évaluer efficacement les conditions environnementales des salles propres, des sas et des trappes de transfert.
- 4.2 Les différentes opérations de préparation des composants, du produit et de répartition doivent être effectuées au moyen de mesures de séparation techniques et opérationnelles appropriées **dans des installations ou des salles propres afin d'éviter tout risque de contamination ou de mélange.**
- 4.3 **Les RABS ou les isolateurs permettent d'assurer** les conditions requises et de réduire les risques de contamination microbienne liées aux interventions humaines directes dans la zone critique. Leur utilisation doit être envisagée dans la CCS. Toute autre approche que **l'utilisation de RABS ou d'isolateurs doit être justifiée.**
- 4.4 Pour la fabrication des produits stériles, il existe quatre classes de salle/zone propres.

Classe A : La zone critique pour les opérations à haut risque (par exemple, les lignes de fabrication aseptique, y compris les zones de répartition, la localisation des bols de bouchon, la localisation des contenants de conditionnement primaire ouverts ou la réalisation de connexions aseptiques sous la protection d'air primaire). Normalement, de telles conditions sont assurées par la protection d'un flux d'air unidirectionnel localisé, tels que les postes de travail à flux d'air unidirectionnel au sein du RABS ou de l'isolateur. Le maintien d'un flux d'air unidirectionnel doit être démontré et qualifié pour l'ensemble de la zone de classe A. L'intervention directe (par exemple, sans la protection d'une barrière équipée de gants) dans la zone de classe A par les opérateurs doit être réduite par la conception des locaux, des équipements, des procédés et des procédures.

Classe B : Pour la préparation et la répartition aseptique, il s'agit de la zone propre servant d'environnement à la classe A (en dehors de la technologie d'isolateur). Les pressions différentielles d'air doivent être surveillées en continu. Les salles propres de classe inférieure à la classe B peuvent être considérées lorsque la technologie d'isolateur est utilisée (voir 4.20).

Classes C et D : Il s'agit de salles propres utilisées pour effectuer des étapes moins critiques de la fabrication de produits stériles répartis de manière aseptique ou pour installer des isolateurs. Elles peuvent également être utilisées pour la préparation/répartition de produits stérilisés en terminal. (Voir la section 8 pour plus de détails sur les activités de stérilisation terminale).

- 4.5 Dans les salles propres et les zones critiques, toutes les surfaces exposées doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de microorganismes.
- 4.6 Pour réduire l'accumulation de poussières et faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Ainsi, la présence de rebords, d'étagères, d'armoires et d'équipements doit être réduite. Les portes doivent être conçues pour éviter les recoins qui ne peuvent pas être nettoyés. Les portes coulissantes ne sont pas souhaitables pour cette raison.
- 4.7 Les matériaux utilisés dans les salles propres, tant pour la construction de la salle que pour les éléments utilisés dans la pièce, doivent être choisis afin de réduire la libération de particules et de permettre si nécessaire l'utilisation répétée d'agents de nettoyage, de désinfectants et de sporicides.
- 4.8 Les plafonds doivent être conçus et scellés afin d'éviter toute contamination provenant de l'espace situé au-dessus.
- 4.9 Les éviers et les siphons doivent être exclus des zones de classe A et B. Dans les autres salles propres, des systèmes anti-retour doivent être installés entre la machine ou les éviers et les siphons. Les siphons dans les salles propres de classe inférieure doivent être équipés de systèmes anti-retour ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux et doivent être régulièrement nettoyés, désinfectés et entretenus.
- 4.10 Le transfert d'équipements et de matières entre l'extérieur et l'intérieur des salles propres et des zones critiques est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. Toutes les activités susceptibles de compromettre la propreté des salles propres ou des zones critiques doivent être évaluées et, si elles ne peuvent être éliminées, des mesures de maîtrise appropriées doivent être mises en œuvre.
- 4.11 Le transfert de matières, d'équipements et de composants vers les zones de classe A ou B doit être effectué au moyen d'un processus unidirectionnel. Dans la mesure du possible, les articles doivent être stérilisés et transférés vers ces zones à travers des stérilisateur à double porte (par exemple, un autoclave, un four à double porte ou un tunnel de dépyrogénéation) scellés dans le mur. Quand la stérilisation, lors du transfert des articles n'est pas possible, une procédure qui atteint le même objectif de ne pas introduire de contaminant doit être validée et mise en œuvre (par exemple, à l'aide d'un procédé de désinfection efficace lors du transfert, de systèmes de transfert rapide pour les isolateurs ou, pour les matières gazeuses ou liquides, d'un filtre de rétention bactérienne). Le retrait d'articles des zones de classe A et B (par exemple, matériels, déchets, prélèvements environnementaux) doit être effectué au moyen d'un processus unidirectionnel distinct. Si cela n'est pas possible, une procédure de gestion des mouvements (entrants/sortants) non simultanés doit être envisagée et des mesures de maîtrise adoptées afin d'éviter une contamination potentielle des articles entrants.
- 4.12 Les sas doivent être conçus et utilisés pour assurer la séparation physique et réduire la contamination microbienne et particulaire des différentes zones. Ils doivent être présents pour les matières/matériels et le personnel se déplaçant entre différentes classes. Dans la mesure du possible, les sas utilisés pour le passage du personnel doivent être séparés de ceux utilisés pour le transfert des matières/ matériels. Lorsque cela n'est pas réalisable, une procédure de transfert (personnel/matières ou matériels) non simultanée doit être envisagée.

Les sas doivent être alimentés efficacement en air filtré pour s'assurer que la classe de la salle propre est maintenue. La dernière partie du sas doit être, au repos, de la même classe (particules viables et totales) que la salle propre dans laquelle elle conduit. L'utilisation de vestiaires séparés pour entrer et sortir de la zone de classe B est souhaitable. Lorsque cela n'est pas réalisable, il convient d'envisager une procédure qui évite des entrées/sorties simultanées. Lorsque la CCS indique que le risque de contamination est élevé, il convient d'utiliser des vestiaires séparés pour entrer et sortir des zones de production.

Les sas doivent être conçus comme suit :

i. **Sas personnel : zones utilisées pour l'entrée du personnel avec une progression dans la propreté (par exemple, de la zone de classe D à la zone de classe C jusqu'à la zone de classe B).** En général, les équipements de lavage des mains ne doivent être prévus que dans la première partie du vestiaire et ne doivent pas être présents dans les vestiaires qui accèdent directement à la zone de classe B.

ii. **Sas matériel : utilisé pour le transfert des matières et des équipements.**

- **Seuls les matières et les équipements qui font partie d'une liste approuvée et évaluée lors de la validation du procédé de transfert doivent être transférés dans les zones de classe A ou B par l'intermédiaire d'un sas ou d'une trappe de transfert.** Les équipements et les matières (qui sont destinés à être utilisés dans la zone de classe A) doivent être protégés lorsqu'ils transitent par une zone de classe B. Tout article non approuvé et qui doit être transféré doit faire l'objet d'une autorisation préalable à titre d'exception. Des mesures appropriées de gestion des risques doivent être appliquées et enregistrées conformément à la CCS du fabricant et doivent inclure un programme spécifique de désinfection et de surveillance approuvé par l'assurance qualité.

- **Les trappes de transfert doivent être conçues pour protéger l'environnement de classe supérieure, par exemple par une alimentation active d'air filtré.**

- **Le déplacement d'une matière ou d'un équipement d'une zone de classe inférieure ou d'une zone non classée vers des zones propres de classe supérieure doit être soumis à un nettoyage et à une désinfection proportionnels au risque identifié et conformément à la CCS.**

4.13 Pour les trappes de transfert et les sas (pour les matières/ matériels ou le personnel), les portes d'entrée et de sortie ne doivent pas être ouvertes simultanément. Pour les sas menant aux zones de classe A et B, un système de blocage alterné doit être utilisé. Pour les sas menant aux zones de classe C et D, un système d'alerte visuel et/ou sonore doit *a minima* être utilisé. Lorsque cela est nécessaire pour maintenir la séparation des zones, un délai entre la fermeture et l'ouverture des portes doit être établi.

4.14 Les salles propres doivent être alimentées par de l'air filtré qui maintient une pression positive et/ou un flux d'air par rapport à l'environnement d'une classe inférieure dans toutes les conditions d'exploitation. Cet air doit ventiler efficacement la zone. Les pièces adjacentes de classe différente doivent avoir une pression différentielle d'air minimale de 10 Pascals (valeur guide). Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone critique. Les recommandations concernant l'alimentation en air et les pressions différentielles peuvent être modifiées lorsqu'il est nécessaire de contenir certaines matières (par exemple, des produits pathogènes, hautement toxiques ou radioactifs ou des matières virales ou bactériennes vivantes). Cette modification peut inclure des sas pressurisés

positivement ou négativement qui empêchent les matières dangereuses de contaminer les zones environnantes. La décontamination des installations (par exemple, les salles propres et les systèmes de traitement d'air) et le traitement de l'air sortant d'une zone propre peuvent être nécessaires pour certaines opérations. Lorsque le confinement exige que l'air s'écoule vers une zone critique, la source de l'air doit provenir d'une zone de même classe ou de classe supérieure.

- 4.15 Les écoulements de l'air dans les salles propres et les zones propres doivent être visualisés pour démontrer qu'il n'y a pas de passage d'air des zones de classe inférieure vers les zones de classe supérieure. Lors de son déplacement vers une zone de classe supérieure, l'air ne doit pas transiter par des zones moins propres (comme le sol) et ne doit pas être amené au contact des opérateurs ou de l'équipement afin d'éviter le transfert de contaminants. Lorsqu'un flux d'air unidirectionnel est requis, celui-ci doit être visualisé pour en déterminer la conformité (voir paragraphes 4.4 et 4.19). Lorsque des produits, répartis et scellés, sont transférés dans une salle propre adjacente de classe inférieure par l'intermédiaire d'un point de sortie, les visualisations de l'écoulement de l'air doivent démontrer que l'air ne pénètre pas des salles propres de classe inférieure vers la zone de classe B. Lorsque le mouvement d'air représente un risque de contamination pour la zone propre ou la zone critique, des mesures correctives, telles que l'amélioration de la conception, doivent être mises en œuvre. Les études de visualisation doivent être réalisées au repos et en activité (par exemple, en simulant les interventions de l'opérateur). Les enregistrements vidéo des études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être conservés. Les résultats de ces études doivent être documentés et pris en compte dans l'établissement du programme de surveillance de l'environnement de l'installation.
- 4.16 Des afficheurs de pression différentielle doivent être installés entre les salles propres et/ou entre les isolateurs et leur environnement immédiat. Les points de consigne et la criticité des pressions différentielles doivent être pris en compte dans la CCS. Les pressions différentielles identifiées comme critiques doivent faire l'objet d'une surveillance et d'un enregistrement en continu. Un système d'alarme doit être en place pour indiquer et avertir instantanément les opérateurs de toute défaillance dans l'alimentation en air ou une diminution des pressions différentielles (en dessous des limites fixées pour celles identifiées comme critiques). Le signal d'alarme ne doit pas être acquitté sans évaluation et une procédure doit être disponible pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un signal d'alarme est émis. Lorsque des temporisations pour les alarmes sont établies, celles-ci doivent être évaluées et justifiées au sein de la CCS. Les autres pressions différentielles d'air doivent être surveillées et enregistrées à intervalles réguliers.
- 4.17 Les installations doivent être conçues pour permettre l'observation des activités de production depuis l'extérieur des zones de classe A et B (par exemple, des fenêtres ou des caméras, avec une vue complète de la zone et des procédés, permettant ainsi l'observation et la surveillance sans entrer). Cette exigence doit être prise en compte lors de la conception de nouvelles installations ou lors de la rénovation d'installations existantes.

TECHNOLOGIES BARRIÈRES

- 4.18 Les isolateurs ou les RABS, qui sont des technologies différentes, ainsi que les procédés associés, doivent être conçus pour assurer la protection par la séparation de la zone de classe A de l'espace environnant. Les risques induits lors de l'introduction ou du retrait des articles pendant le procédé de fabrication doivent être réduits et accompagnés par des technologies

de transfert ou des systèmes robustes validés qui préviennent la contamination et sont appropriés pour la technologie concernée.

4.19 La conception de la technologie et des procédés utilisés doit garantir que des conditions appropriées sont maintenues dans la zone critique afin de protéger le produit exposé pendant les opérations.

i. Isolateurs :

- a. La conception des isolateurs ouverts doit garantir des conditions de classe A avec **une protection par de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel** qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis s'évacue.
- b. La conception des isolateurs fermés doit garantir des conditions de classe A avec une protection adéquate pour les produits exposés pendant le procédé. Le flux d'air peut ne pas être entièrement unidirectionnel dans les isolateurs fermés où des opérations simples sont effectuées. Toutefois, tout flux d'air turbulent ne doit pas augmenter le risque de contamination du produit exposé. Lorsque des lignes de fabrication sont installées dans des isolateurs fermés, les conditions de classe A doivent être assurées **avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et par un flux d'air unidirectionnel** qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis s'évacue.
- c. Les isolateurs à pression négative ne doivent être utilisés que lorsque le confinement du produit est jugé essentiel (par exemple les produits radiopharmaceutiques) et que des mesures de maîtrise des risques spécifiques sont appliquées pour s'assurer que la zone critique n'est pas compromise.

ii. RABS :

La conception du RABS doit garantir des conditions de classe A avec un flux d'air unidirectionnel et une protection par de l'air primaire dans la zone critique. Un flux d'air positif de la zone critique vers l'environnement immédiat doit être maintenu.

4.20 L'environnement de la zone où se situe l'isolateur ou le RABS doit garantir que le risque de transfert de contaminants est minimisé.

i. Isolateurs :

- a. L'environnement où se situent les isolateurs ouverts doit généralement correspondre à la classe C au minimum. L'environnement où se situent les isolateurs fermés doit correspondre au minimum à la classe D. La décision relative à la classification de l'environnement doit être fondée sur une évaluation des risques et justifiée dans la CCS.
- b. Les principales considérations lors de l'évaluation des risques pour la CCS d'un isolateur doivent inclure (sans toutefois s'y limiter); le programme de bio-décontamination, le degré d'automatisation, l'impact des manipulations à travers les gants susceptibles de compromettre la protection par l'air primaire des points critiques pour le procédé, l'impact d'une perte potentielle de l'intégrité de la barrière/et ou des gants, les mécanismes de transfert utilisés et les activités telles que le montage ou la maintenance qui peuvent nécessiter l'ouverture des portes avant la bio-décontamination finale de l'isolateur. Lorsque d'autres risques liés au procédé sont identifiés, un niveau plus élevé de la classe de l'environnement d'installation doit être considéré, à moins que cela ne soit justifié de manière appropriée dans la CCS.

- c. Des études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être effectuées au niveau de l'interface des isolateurs ouverts afin de démontrer l'absence d'introduction d'air.

- ii. RABS :

L'environnement immédiat des RABS utilisés pour le procédé aseptique doit correspondre à la classe B au minimum et des visualisations de l'écoulement de l'air doivent être effectuées pour démontrer l'absence d'introduction d'air pendant les interventions, y compris lors des ouvertures des portes, le cas échéant.

- 4.21 Les matériaux utilisés pour les systèmes de gants (à la fois pour les isolateurs et les RABS) doivent présenter une résistance mécanique et chimique appropriées. La fréquence de remplacement des gants doit être définie dans la CCS.

- i. Isolateurs :

- a. Pour les isolateurs, les tests d'étanchéité du système de gants doivent être effectués à l'aide d'une méthodologie adaptée au procédé et à la criticité. Les tests doivent être effectués à des intervalles définis. Généralement, les tests d'intégrité des gants doivent être effectués au minimum au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des tests d'intégrité supplémentaires des gants peuvent être nécessaires en fonction de la durée validée de la campagne.

La surveillance de l'intégrité des gants doit comprendre une inspection visuelle à chaque utilisation ou suite à une manipulation susceptible d'affecter l'intégrité du système.

Pour les processus aseptiques manuels, au cours desquels sont produits une seule unité ou des lots de petite taille, la fréquence de vérification de l'intégrité peut être basée sur d'autres critères tels que le début et la fin de chaque fabrication.

- b. Les tests d'intégrité/d'étanchéité des systèmes d'isolateurs doivent être effectués à intervalles définis.

- ii. RABS :

Les gants utilisés dans la zone de classe A doivent être stériles avant installation et stérilisés, ou bio-décontaminés par une méthode validée, avant chaque campagne de fabrication. Si les gants sont exposés à l'environnement immédiat du RABS, une désinfection à l'aide d'une méthode approuvée doit être effectuée après chaque exposition. Les gants doivent être examinés visuellement à chaque utilisation, et des tests d'intégrité doivent être effectués à intervalles réguliers.

- 4.22 Les méthodes de décontamination (nettoyage et bio-décontamination et, lorsque cela est applicable, inactivation des matières biologiques) doivent être définies et maîtrisées de manière appropriée. Le processus de nettoyage avant l'étape de bio-décontamination est essentiel ; tout résidu restant peut inhiber l'efficacité du processus de bio-décontamination. Des preuves doivent également être disponibles pour démontrer que les agents de nettoyage et de bio-décontamination utilisés n'ont pas d'effet sur la qualité du produit fabriqué à l'intérieur du RABS ou de l'isolateur.

- i. Pour les isolateurs

Le processus de bio-décontamination de l'intérieur doit être automatisé, validé et maîtrisé selon des paramètres de cycle bien définis et doit inclure un agent sporicide sous une forme appropriée (par exemple, sous forme gazeuse ou vaporisée). Les gants doivent être correctement étendus avec les doigts séparés pour assurer le contact avec l'agent. Les

méthodes utilisées (nettoyage et bio-décontamination) doivent rendre les surfaces intérieures et la zone critique de l'isolateur exemptes de microorganismes viables.

ii. Pour les RABS

La bio-décontamination doit inclure l'application systématique d'un agent sporicide à l'aide d'une méthode validée et ayant démontré, de manière robuste, le traitement de toutes les surfaces internes afin d'assurer un environnement approprié pour le procédé aseptique.

QUALIFICATION DES SALLES PROPRES ET DES EQUIPEMENTS VENTILES PAR DE L'AIR PROPRE

4.23 Chaque opération de fabrication exige un niveau approprié de propreté, dans l'état « en activité », afin de minimiser le risque de contamination du produit ou des équipements manipulés. Les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre tels que les unités de flux d'air unidirectionnel (UDAF), les RABS et les isolateurs, utilisés pour la fabrication de produits stériles, doivent être qualifiés en fonction des caractéristiques de l'environnement. Des niveaux de propreté appropriés doivent être maintenus dans leur état « au repos » ou « en activité ».

4.24 Les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre doivent être qualifiés conformément à la méthodologie requise dans l'annexe 15. La qualification des salles propres (y compris leur classification) doit être clairement distincte de la surveillance opérationnelle de l'environnement.

4.25 La qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre, est le processus global d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un équipement ventilé, classés, conformément à leur utilisation. Comme prévu par l'annexe 15, la qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre, doit inclure (lorsque cela est pertinent selon la conception/utilisation) :

- i. La recherche de fuite et le contrôle d'intégrité du filtre installé.
- ii. Le mesurage du flux d'air : débit et vitesse.
- iii. Le mesurage de la pression différentielle de l'air.
- iv. La visualisation de la direction de l'écoulement de l'air.
- v. Le niveau de contamination microbienne de l'air et des surfaces.
- vi. Le mesurage de la température.
- vii. Le mesurage de l'humidité relative.
- viii. L'essai de récupération.
- ix. L'essai de recherche de fuite de confinement.

Les normes de la série ISO 14644 fournissent des informations sur la qualification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre.

- 4.26 La classification des salles propres fait partie intégrante de leur qualification et est une **méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification donnée pour une salle propre ou un équipement ventilé par de l'air propre, en mesurant la concentration totale des particules.** Les activités de classification doivent être planifiées et effectuées en vue d'éviter tout impact sur le procédé ou la qualité du produit. Par exemple, la classification initiale doit être effectuée lors d'opérations simulées et la reclassification, effectuée lors d'opérations simulées ou lors de la simulation du procédé aseptique (APS).
- 4.27 Pour la classification des salles propres, il convient de mesurer le nombre total des particules de taille égale ou supérieure à 0,5 et 5 µm. Cette mesure doit être effectuée à la fois « au repos » et « en activité » **lors d'opérations simulées, conformément aux limites définies dans le tableau 1.**

Tableau 1: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la classification

Classe	Nombre maximal autorisé de particules ≥ 0,5 µm/m³		Nombre maximal autorisé de particules ≥ 5 µm/m³	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	Non spécifié ^(a)	Non spécifié ^(a)
B	3 520	352 000	Non spécifié ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini ^(b)	29 300	Non prédéfini ^(b)

- ^(a) Les particules de taille égale ou supérieure à 5 µm, peuvent être prises en compte dans la **classification lorsque cela est préconisé dans la CCS ou dans l'historique des tendances.**
- ^(b) Pour la classe D, les limites « en activité » ne sont pas prédéfinies. Le fabricant doit établir ces **limites sur la base d'une analyse des risques et sur l'historique (données de routine), le cas échéant.**
- 4.28 La norme ISO 14644-1 fournit des informations sur le nombre minimal de points de **prélèvements à réaliser et sur leurs emplacements.** Pour la zone d'opérations aseptiques et son environnement immédiat (respectivement, zones de classe A et de classe B), des points de prélèvement supplémentaires doivent être prévus pour évaluer les zones où se déroulent des étapes critiques comme par exemple, les points de répartition et les bols utilisés pour les articles de conditionnement primaires. Les emplacements critiques du procédé doivent être **définis sur la base d'une analyse des risques documentée et d'une connaissance approfondie** du procédé et des opérations à effectuer dans cet espace.
- 4.29 La classification des salles propres doit être effectuée « au repos » et « en activité ».
- i. L'état « au repos » est l'état où les locaux sont opérationnels (y compris les utilités et les systèmes de traitement d'air) avec les principaux équipements de production en place mais à l'arrêt et sans la présence du personnel.
 - ii. L'état « en activité » est l'état où l'installation des salles propres est complète, le système de traitement d'air, les équipements fonctionnent selon le mode opératoire

défini et en présence du nombre maximum prévu d'opérateurs simulant ou effectuant les opérations de fabrication de routine.

iii. Les limites de particules totales indiquées dans le tableau 1 ci-dessus pour l'état « au repos » doivent être respectées après une période de récupération à la fin des opérations y compris de vide de ligne ou de nettoyage. Cette période qui dure, à titre indicatif, moins de 20 minutes, doit être établie pendant la qualification des locaux, documentée, dans le respect des procédures permettant le retour à l'état de propreté tel que qualifié, si celui-ci a été perturbé pendant les opérations.

- 4.30 La vitesse de l'air alimenté par les unités de flux d'air unidirectionnel doit être dûment justifiée dans le protocole de qualification, y compris l'emplacement pour la mesure de cette vitesse. La vitesse du flux d'air doit être établie, mesurée et maintenue de manière à ce qu'un flux d'air unidirectionnel approprié puisse assurer la protection du produit et des composants non protégés au poste de travail (par exemple, au cours d'opérations à haut risque où le produit et/ou des composants sont exposés). Les unités de flux d'air unidirectionnel doivent fournir une vitesse de flux d'air homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m/s (valeur guide) au poste de travail, à moins qu'une autre valeur scientifiquement justifiée soit indiquée dans la CCS. Les études de visualisation de l'écoulement de l'air doivent être en corrélation avec sa vitesse.
- 4.31 Le niveau de contamination microbienne des salles propres doit être déterminé dans le cadre de la qualification de ces salles. Le nombre de points de prélèvement doit être défini à partir d'une analyse des risques et des résultats obtenus à partir de la classification des salles, des études de visualisation de l'écoulement de l'air ainsi que de la connaissance du procédé et des opérations à réaliser dans la zone. Les limites maximales de contamination microbienne pour la qualification de chaque classe sont indiquées dans le tableau 2. La qualification doit inclure à la fois les états « au repos » et « en activité ».

Tableau 2 : Limites de contamination microbiologique au cours de la qualification

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures ^(a)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A	Pas de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

^(a) Les boîtes de Pétri doivent être exposées pendant toute la durée des opérations et remplacées, tel que requis, après un maximum de 4 heures. Le temps d'exposition doit être basé sur des études de recouvrement et il ne doit pas entraîner la dessiccation des milieux utilisés.

Note 1 : Toutes les méthodes indiquées pour une classe donnée dans le tableau, doivent être utilisées pour qualifier la zone de cette classe. Si l'une des méthodes mentionnées n'est pas utilisée ou si d'autres méthodes sont utilisées, l'approche adoptée doit être dûment justifiée.

Note 2 : Des limites sont appliquées à l'aide des unités UFC tout au long du document. Dans le cas où des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées et qu'elles donnent des résultats

différents de ceux basés sur l'UFC, le fabricant est tenu de justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les corrélérer avec les unités UFC.

Note 3 : Pour la qualification de l'habillement, les limites indiquées pour les gélouses de contact et les empreintes de gant dans le tableau 6 doivent s'appliquer.

Note 4 : Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

4.32 La requalification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre doit être effectuée périodiquement selon des procédures définies. La requalification doit inclure au minimum les éléments suivants :

- Classification des salles propres (concentration en particules totales).
- Recherche de fuite et contrôle d'intégrité du filtre installé.
- Mesurage du flux d'air (débit).
- Mesurage de la pression différentielle de l'air entre les locaux.
- Mesurage du flux d'air (vitesse) [Note: Pour les classes B, C et D, le mesurage du flux d'air doit être effectué conformément à une analyse des risques documentée dans la CCS. Cependant, il est nécessaire pour les zones de répartition alimentées par un flux d'air unidirectionnel (par exemple, lors de la répartition de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final ou dans l'environnement immédiat d'une classe A ou de RABS). Pour les classes avec un flux d'air non-unidirectionnel, l'essai de récupération peut remplacer le mesurage du flux d'air].

L'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe A et B est de 6 mois.

L'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe C et D est de 12 mois.

Une requalification appropriée portant, *a minima*, sur les essais ci-dessus, doit être réalisée après la mise en place d'actions correctives suite à une non-conformité, portant sur les conditions préétablies de fabrication pour les locaux ou les équipements, ou après une modification de locaux, d'équipement ou de procédé, le cas échéant. L'importance de la modification est déterminée selon un processus de maîtrise des changements. Parmi les exemples de modifications à prendre en considération (liste non exhaustive) :

- i. Interruption du flux d'air qui affecte le fonctionnement de l'installation.
- ii. Modification de la conception de la salle propre ou des paramètres de réglage de fonctionnement du système de traitement d'air.
- iii. Maintenance spéciale qui affecte le fonctionnement de l'installation (par exemple, changement des filtres terminaux).

DESINFECTION

4.33 La désinfection des salles propres est particulièrement importante. Celles-ci doivent être minutieusement nettoyées et désinfectées, conformément à un programme écrit. Pour que

la désinfection soit efficace, il convient d'effectuer un nettoyage au préalable afin d'éliminer la contamination de surface. Les programmes de nettoyage doivent éliminer efficacement les résidus des désinfectants. Il convient d'employer plusieurs types de désinfectants pour s'assurer que, lorsqu'ils ont différents modes d'action, leur utilisation combinée est efficace contre les bactéries et les levures/moisissures. La désinfection doit inclure l'utilisation périodique d'un agent sporicide. Une surveillance régulière est nécessaire en vue d'évaluer l'efficacité du programme de désinfection et de détecter les changements de la flore microbienne (par exemple, des souches résistantes au programme de désinfection en vigueur).

- 4.34 Le procédé de désinfection doit être validé. Les études de validation doivent démontrer l'adéquation et l'efficacité des désinfectants, selon leurs modalités d'utilisation spécifique et le type de surface, ou de matériau représentatif sur lesquels ils sont utilisés. Elles doivent également justifier les durées de péremption des solutions préparées.
- 4.35 Les désinfectants et détergents utilisés dans les zones de classes A et B doivent être stériles avant utilisation. Les désinfectants utilisés dans les classes C et D doivent également être stériles lorsque cela est requis par la CCS. Lorsque les désinfectants et les détergents sont dilués/préparés par le fabricant du produit stérile, cela doit être fait de manière à prévenir les contaminations et ils doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne. Leurs dilutions doivent être conservées dans des récipients nettoyés au préalable (et stérilisés le cas échéant) et ils ne doivent être stockés que pendant une durée déterminée. Si les désinfectants et les détergents sont fournis «prêts à l'emploi», les résultats des certificats d'analyse ou de conformité peuvent être utilisés sous réserve que le fournisseur soit dûment qualifié.
- 4.36 Lorsque la fumigation ou la désinfection par la vapeur (par exemple, peroxyde d'hydrogène en phase vapeur) des salles propres et des surfaces associées sont utilisées, l'efficacité de tout agent de fumigation et du système de dispersion doit être maîtrisée et validée.

5. EQUIPEMENT

- 5.1 Une description écrite et détaillée de la conception de l'équipement doit être disponible (y compris les schémas de principe du procédé et de l'instrumentation, le cas échéant). Celle-ci doit faire partie du processus de qualification initiale et être tenue à jour.
- 5.2 Les exigences en matière de surveillance de l'équipement doivent être définies dans un « cahier des charges de l'utilisateur » dès les premiers stades du développement et confirmées pendant la qualification. Les alarmes liées au procédé et à l'équipement doivent être relevées et évaluées afin d'effectuer des études de tendance. La fréquence à laquelle les alarmes sont évaluées doit être basée sur leur criticité (avec une évaluation immédiate des alarmes critiques).
- 5.3 Dans la mesure du possible, les équipements, les accessoires et les systèmes techniques associés doivent être conçus et installés afin que les interventions, la maintenance et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la salle propre. Si la maintenance doit être effectuée dans la salle propre et que les conditions de propreté requises et/ou d'asepsie ne peuvent pas être maintenues, des précautions telles que la limitation de l'accès à la zone de travail au personnel spécifié, la mise en œuvre de protocoles de travail et de procédures de maintenance clairement définis doivent être envisagées. Un nettoyage, une désinfection et une surveillance de l'environnement supplémentaires doivent également être envisagés.

Si la stérilisation de l'équipement s'impose, celle-ci doit être effectuée, dans la mesure du possible, après remontage.

- 5.4 Le procédé de nettoyage doit être validé pour permettre :
- i. D'enlever tout résidu ou débris qui aurait une incidence défavorable sur l'efficacité du désinfectant utilisé.
 - ii. De réduire la contamination chimique, microbienne et particulaire du produit durant le processus et avant la désinfection.
- 5.5 Pour les procédés aseptiques, les pièces en contact direct ou indirect avec le produit doivent être stérilisées. Les pièces en contact direct avec le produit sont celles que le produit traverse, telles que les aiguilles de répartition ou les pompes. Les pièces en contact indirect avec le produit sont des pièces d'équipement qui ne sont pas en contact avec le produit, mais qui peuvent entrer en contact avec d'autres surfaces stérilisées, dont la stérilité est essentielle à l'assurance de stérilité du produit (par exemple, les articles stérilisés tels que les bols de bouchons, les guides, et autres composants stérilisés).
- 5.6 L'ensemble des équipements, tels que les stérilisateur, les systèmes de traitement d'air (y compris de filtration de l'air) et les installations de traitement d'eau doivent faire l'objet d'une qualification, d'une surveillance et d'une maintenance planifiée. A la fin de la maintenance, leur remise en service doit être approuvée.
- 5.7 Lorsqu'une maintenance non planifiée d'un équipement critique pour la stérilité du produit doit être effectuée, une évaluation de l'impact potentiel sur la stérilité du produit doit être réalisée et enregistrée.
- 5.8 Les convoyeurs ne doivent pas franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le convoyeur est lui-même continuellement stérilisé (exemple : tunnel de stérilisation).
- 5.9 Les compteurs de particules, y compris les tubes de prélèvement, doivent être qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant doivent être prises en considération pour le diamètre du tube et le rayon de courbure. En règle générale, la longueur du tube ne doit pas dépasser 1 mètre à moins que cela ne soit justifié et le nombre de courbures doit être minimal. Des compteurs de particules portables munis de tubes de prélèvement de faible longueur peuvent être utilisés à des fins de classification. Des sondes de prélèvement isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels. Elles doivent être orientées de manière appropriée et placées le plus près possible de l'emplacement critique pour s'assurer que les prélèvements sont représentatifs.

6. UTILITES

- 6.1 La nature et l'étendue de la maîtrise appliquées aux utilités doivent être proportionnelles au risque pour la qualité du produit associé à cette utilité. L'impact doit être déterminé au moyen d'une analyse de risques et documenté dans le cadre de la CCS.
- 6.2 En général, les utilités à risque élevé sont celles :
- i. En contact direct avec le produit, par exemple l'eau de lavage et de rinçage, les gaz et la vapeur pour la stérilisation.

- ii. En contact avec les matières qui finiront par faire partie du produit.
 - iii. En contact avec des surfaces qui seront en contact avec le produit.
 - iv. Qui impactent directement le produit.
- 6.3 Les utilités doivent être conçues, installées, qualifiées, exploitées, maintenues et surveillées **de manière à s'assurer qu'elles fonctionnent comme prévu.**
- 6.4 Les résultats pour les paramètres critiques et les attributs qualité critiques des utilités à haut risque **doivent faire l'objet d'une analyse régulière de tendance afin de s'assurer que la capacité du système reste appropriée.**
- 6.5 **Les dossiers d'installation** des utilités doivent être conservés tout au long du cycle de vie du système. Ces dossiers doivent inclure les plans de construction en vigueur, les schémas de principe, la liste des matériaux de construction et les spécifications du système. En règle générale, les informations importantes comprennent des caractéristiques telles que :
 - i. Le sens de circulation du fluide, les pentes, diamètre et longueur.
 - ii. Les détails des réservoirs et des cuves.
 - iii. **Les vannes, filtres, drains, points de prélèvement et points d'utilisation.**
- 6.6 Les canalisations, gaines et autres utilités ne doivent pas être présentes dans les salles propres. Si leur présence est inévitable, elles doivent être installées de façon à ne pas créer **de recoins, d'orifices non scellés ou de surfaces difficiles à nettoyer.** L'installation doit permettre le nettoyage et la désinfection de la surface extérieure des canalisations.

SYSTEMES D'EAU

- 6.7 **Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites, installées, mises en service, qualifiées, surveillées et maintenues afin de prévenir la contamination microbologique et d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée.** Des mesures doivent être prises pour réduire le risque de présence de particules, **de contamination microbologique ou leur prolifération et d'endotoxines/pyrogènes** (par exemple, éviter les bras morts et avoir une inclinaison de canalisation pour assurer une vidange complète). Lorsque des filtres sont inclus dans le système, il convient d'accorder une attention particulière à leur surveillance et à leur entretien. L'eau produite doit être conforme à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne en vigueur.
- 6.8 Les systèmes d'eau doivent être qualifiés et validés pour maintenir des niveaux appropriés de qualité physique, chimique et microbologique, en tenant compte de l'effet des variations saisonnières.
- 6.9 La circulation de l'eau doit rester turbulente dans les canalisations des réseaux de distribution afin de minimiser le risque d'adhérence microbienne et de formation subséquente de biofilms. Le débit doit être défini pendant la qualification et faire l'objet d'une surveillance régulière.

- 6.10 L'eau pour préparations injectables (EPPI) doit être produite à partir d'une eau répondant aux spécifications qui ont été définies au cours du processus de qualification, stockée et distribuée de manière à minimiser le risque de croissance microbienne (par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70 °C). L'EPPI doit être produite par distillation ou par un procédé de purification équivalent à la distillation. Cela peut inclure l'osmose inverse couplée à d'autres techniques appropriées telles que l'électrodéionisation (EDI), l'ultrafiltration ou la nanofiltration.
- 6.11 Lorsque les cuves de stockage d'EPPI sont équipées de filtres évents stérilisants hydrophobes, ces filtres ne doivent pas être source de contamination et leur intégrité doit être testée avant l'installation et après utilisation. Des dispositions doivent être en place pour empêcher la condensation sur le filtre (par exemple en les chauffant).
- 6.12 Afin de réduire le risque de formation de biofilms, la stérilisation, la désinfection ou la régénération des systèmes d'eau doivent être effectuées conformément à un planning établi ou en tant que mesure corrective après des résultats en dehors des limites ou des spécifications. La désinfection d'un système d'eau par des produits chimiques doit être suivie d'une procédure de rinçage validée. L'eau doit être testée après désinfection/régénération. Les résultats des tests chimiques doivent être approuvés avant que le système d'eau ne soit remis en service et les résultats microbiologiques ou d'endotoxines doivent être conformes aux spécifications et approuvés avant que les lots fabriqués à l'aide de l'eau de ce système ne soient certifiés/libérés.
- 6.13 Une surveillance chimique et microbienne régulière des systèmes d'eau doit être effectuée pour s'assurer que l'eau continue de répondre aux attentes des monographies de la pharmacopée européenne en vigueur. Les niveaux d'alerte doivent être fondés sur les données de qualification initiale et ensuite réévalués périodiquement par rapport aux données obtenues lors des requalifications ultérieures, aux données de la surveillance de routine et aux investigations. L'examen des données de surveillance continue doit être effectué afin d'identifier toute tendance défavorable de la performance du système. Les programmes de prélèvement doivent refléter les exigences de la CCS et inclure tous les points de prélèvement et d'utilisation, à un intervalle déterminé, afin de s'assurer que des prélèvements représentatifs pour analyse sont réalisés sur une base régulière. Les plans de prélèvements doivent être fondés sur les données de qualification, tenir compte des emplacements de prélèvement considérés comme pire des cas et garantir qu'au moins un prélèvement représentatif est inclus chaque jour où l'eau est utilisée pour les procédés de fabrication.
- 6.14 Les dépassements des niveaux d'alertes doivent être documentés, examinés, et inclure une investigation pour déterminer si le dépassement est un événement individuel (isolé) ou si les résultats indiquent une tendance défavorable ou une détérioration du système. Chaque dépassement en dehors des limites d'action doit être investigué afin de déterminer les causes racines probables et tout impact potentiel sur la qualité des produits et des procédés de fabrication résultant de l'utilisation de l'eau concernée.
- 6.15 Les systèmes d'EPPI doivent inclure des systèmes de surveillance en continu tels que le carbone organique total (COT) et la conductivité, car ceux-ci peuvent donner une meilleure indication de la performance globale du système que des prélèvements ponctuels. Les emplacements des capteurs doivent être basés sur une analyse des risques.

VAPEUR UTILISEE COMME AGENT STERILISANT DIRECT

- 6.16 **L'eau alimentant un générateur de vapeur pure (vapeur propre) doit être purifiée de manière appropriée.** Les générateurs de vapeur pure doivent être conçus, qualifiés et exploités de manière à ce que la qualité de la vapeur produite réponde aux niveaux définis pour la chimie et les endotoxines.
- 6.17 La vapeur utilisée comme agent stérilisant direct doit être de qualité appropriée et ne doit pas contenir d'additifs à un niveau susceptible d'engendrer une contamination du produit ou de l'équipement. Pour un générateur fournissant de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation directe du matériel ou des surfaces en contact avec le produit (par exemple, charges d'autoclaves d'articles solides/poreux), le condensat de vapeur doit répondre à la monographie européenne en vigueur de l'EPPI (le dénombrement microbien n'est pas obligatoire pour le condensat de vapeur). Un calendrier de prélèvement approprié doit être mis en place pour s'assurer que de la vapeur pure représentative est obtenue à des fins d'analyse sur une base régulière. D'autres aspects de la qualité de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation doivent être évalués périodiquement selon des paramètres validés. Ces paramètres doivent inclure les éléments suivants (sauf justification): gaz non condensables, degré de siccité (fraction sèche) et surchauffe.

GAZ ET SYSTEMES DE VIDE

- 6.18 Les gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou la surface intérieure du conditionnement primaire doivent être de qualité chimique, particulaire et microbienne appropriée. Tous les paramètres pertinents, y compris la teneur en huile et en eau, doivent être spécifiés au regard de l'utilisation et du type de gaz, de la conception du système de production de gaz et, le cas échéant, ces paramètres doivent être conformes à la monographie en vigueur de la pharmacopée européenne ou aux exigences relatives à la qualité du produit.
- 6.19 Les gaz utilisés dans les procédés aseptiques doivent être filtrés à travers un filtre stérilisant (pores d'une taille nominale de 0,22 µm au maximum) au point d'utilisation. Lorsque le filtre est utilisé pour un lot (par exemple pour la filtration du gaz utilisé pour l'inertage des produits répartis de manière aseptique) ou comme filtre évent des cuves contenant le produit stérile, le filtre doit faire l'objet d'un test d'intégrité et les résultats doivent être examinés dans le cadre du processus de certification/ libération des lots. Toute canalisation de transfert ou tuyauterie située après le filtre de stérilisation terminale doit être stérilisée. Lorsque des gaz sont utilisés dans le procédé, une surveillance microbienne du gaz doit être effectuée périodiquement au point d'utilisation.
- 6.20 Lorsque le reflux à partir des systèmes de vide ou de pression présente un risque potentiel pour le produit, des mécanismes doivent être prévus pour empêcher le reflux lorsque le système de vide ou de pression est à l'arrêt.

SYSTEMES DE CHAUFFAGE, DE REFROIDISSEMENT ET HYDRAULIQUES

- 6.21 Les principaux éléments associés aux systèmes hydrauliques, de chauffage et de refroidissement doivent, dans la mesure du possible, être situés à l'extérieur de la salle de répartition. Des dispositions appropriées doivent être en place pour maîtriser tout déversement et/ou toute contamination croisée associée aux fluides du système.

- 6.22 Toute fuite de ces systèmes qui présenterait un risque pour le produit doit être détectable (par exemple, utilisation d'un système d'indication de fuite).

7. PERSONNEL

- 7.1 Pour garantir le respect des BPF applicables à la fabrication et à la manipulation des produits stériles, le fabricant doit veiller à ce qu'il y ait suffisamment de personnel, dûment qualifié, formé et expérimenté dans la fabrication et le contrôle des produits stériles, et dans toute technologie spécifique utilisée dans les opérations de fabrication du site.
- 7.2 Le nombre de personnes présentes dans les salles propres doit être réduit. Le nombre maximal d'opérateurs dans les salles propres doit être déterminé, documenté et pris en considération au cours d'activités telles que la qualification initiale et la simulation de procédé aseptique, afin de ne pas compromettre l'assurance de stérilité.
- 7.3 Tout le personnel, y compris ceux qui effectuent le nettoyage, la maintenance, le contrôle et ceux qui accèdent aux salles propres, doivent recevoir une formation régulière, une habilitation à l'habillement et une évaluation dans des domaines relevant de la fabrication des produits stériles. Cette formation doit inclure les éléments de base de la microbiologie et de l'hygiène, en mettant l'accent sur les pratiques dans les salles propres, la maîtrise de la contamination, les techniques aseptiques et la protection des produits stériles (pour les opérateurs entrant dans les salles propres de classe B et/ou intervenant dans la classe A) et les impacts potentiels pour la sécurité du patient si le produit n'est pas stérile. Le niveau de formation doit être établi selon la criticité de la fonction et la zone de travail du personnel.
- 7.4 Le personnel accédant aux zones de classe A ou B doit être formé à l'habillement afférent et au comportement en zone aseptique. Le respect des procédures d'habillement en zone aseptique doit être confirmé par une évaluation puis une réévaluation périodique au moins annuelle, et doit comporter une évaluation à la fois visuelle et microbiologique (en testant des points de surveillance tels que les doigts gantés, les avant-bras, le buste et la cagoule (masque facial/frontal). Voir le paragraphe 9.30 pour les limites attendues). L'accès non supervisé aux zones de classe A ou B où des opérations aseptiques sont ou seront menées doit être limité au personnel dûment qualifié, qui a satisfait à l'évaluation de l'habillement et qui a participé à un test conforme de la simulation de procédé aseptique.
- 7.5 Le personnel non qualifié ne doit pas entrer dans les zones propres de classe A ou B en activité. Si nécessaire, et dans des cas exceptionnels, les fabricants doivent établir des procédures écrites décrivant le processus par lequel le personnel non qualifié est amené à accéder dans les zones de classe A ou B. Une personne autorisée du site doit superviser le personnel non qualifié pendant ses activités et évaluer l'impact de ces activités sur le niveau de propreté de la zone. L'accès de ces personnes doit être évalué et enregistré conformément au PQS.
- 7.6 Des dispositions doivent être en place pour disqualifier, si nécessaire, du personnel précédemment qualifié pour accéder aux salles propres. Celles-ci doivent être basées sur des facteurs tels que le résultat de l'évaluation en continu et/ou l'identification d'une tendance défavorable lors du programme de surveillance environnementale du personnel et/ou après avoir été impliqué dans un test de simulation de procédé aseptique non conforme. Une fois disqualifiée, une reformation et une requalification doivent être finalisées avant de permettre à l'opérateur de participer à nouveau à des activités dans le domaine aseptique. Pour les opérateurs qui entrent dans des salles propres de classe B ou qui effectuent une

intervention dans la zone de classe A, cette requalification doit considérer la participation à un test de simulation de procédé aseptique conforme.

- 7.7 Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles pour prévenir la **dissémination excessive de contaminants ou l'augmentation du risque d'introduction de contamination microbologique**. Des dispositions doivent être en place pour que les membres du personnel participant à la fabrication de produits stériles puissent signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants anormaux en nombre ou **en types afin d'empêcher leur accès aux salles propres. Les conditions sanitaires et les mesures à prendre à l'égard du personnel susceptible d'introduire un risque microbologique** doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet dans les procédures.
- 7.8 Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des **substances provenant de tissus d'humains ou d'animaux ou de cultures de microorganismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, ou à toute activité susceptible d'avoir un impact négatif sur la qualité** (par exemple : contamination microbienne), il ne doit pas pénétrer dans les **salles propres à moins que des procédures de décontamination et d'entrée effectives aient été suivies**.
- 7.9 Les montres bracelets, le maquillage, les bijoux, toute autre affaire personnelle telle que les téléphones mobiles et tout autre article non essentiel ne doivent pas être autorisés dans les zones propres. Les appareils électroniques utilisés dans les salles propres, par exemple les téléphones mobiles et les tablettes, qui sont fournis par le fabricant uniquement pour une utilisation dans les salles propres, **peuvent être acceptés s'ils sont conçus de manière à permettre le nettoyage et la désinfection correspondant à la propreté de la zone dans laquelle ils sont utilisés. L'utilisation et la désinfection de ces équipements doivent être documentées dans la CCS**.
- 7.10 **L'habillement dans les salles propres et le lavage des mains doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des tenues portées dans ces salles et/ou l'apport de contaminants dans ces zones.**
- 7.11 Les tenues et leur qualité doivent être adaptées au procédé et aux classes des zones de travail. Elles doivent être portées de façon à protéger le produit des contaminations. Lorsque **le type de tenue choisie doit fournir à l'opérateur une protection contre le produit, il ne doit pas compromettre la protection de ce dernier**. Les tenues doivent être vérifiées visuellement **pour leur propreté et leur intégrité immédiatement avant et après l'habillement. L'intégrité de la tenue doit également être vérifiée après la sortie**. Les tenues stérilisées et les protections pour les yeux doivent être particulièrement vérifiées **pour s'assurer qu'elles ont fait l'objet de stérilisation, et qu'elles restent dans les limites du temps de stockage défini. L'emballage doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il est intègre avant utilisation**. La qualification des tenues doit tenir compte de toutes les exigences nécessaires en matière de tests, y compris les dommages causés aux tenues qui pourraient ne pas être identifiés **uniquement par l'inspection visuelle. Les tenues réutilisables (y compris les cagoules) doivent être remplacées si des dommages sont identifiés, ou à une fréquence déterminée au cours de leur qualification**.
- 7.12 Les tenues doivent être choisies de façon à limiter la dissémination générée par le **mouvement de l'opérateur**.

7.13 Une description des habillages typiquement requis pour chaque classe de propreté est donnée ci-dessous :

i. Classe B (y compris accès/intervention dans la classe A) : Les vêtements appropriés **qui sont destinés à être utilisés sous une tenue stérile doivent être portés avant l'habillage** (voir paragraphe 7.14). Les gants stérilisés, non poudrés, en caoutchouc ou en plastique **doivent être portés lors de l'enfilage des tenues stériles. Les cagoules stériles doivent** enfermer tous les cheveux (y compris les poils du visage) et, si elles sont séparées du reste de la tenue, elles doivent être reprises dans le col de la tenue stérile. Un masque facial stérile et des protections stériles pour les yeux (par exemple, des lunettes) doivent être portés pour couvrir et enfermer toute la surface du visage et prévenir **l'émission de gouttelettes et de particules**. Des chaussures stérilisées appropriées (par exemple, des **surbottes) doivent être portées. Les bas de pantalon doivent être repris à l'intérieur des** chaussures. Les manches doivent être rentrées dans une deuxième paire de gants stériles portés **par-dessus la paire portée lors de l'enfilage de la tenue**. Ce vêtement protecteur doit réduire la dissémination de fibres et de particules et doit retenir les particules émises **par l'opérateur. L'émission de particules et l'efficacité de la rétention des particules par** les tenues doivent être évaluées pendant la qualification du vêtement. Les tenues doivent être emballées et pliées de manière à permettre aux opérateurs de porter celle-ci sans entrer en contact avec la surface extérieure du vêtement et à empêcher ce dernier de toucher le sol.

ii. Classe C : Les cheveux, barbes et moustaches doivent être couverts. Un vêtement **constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serrées aux poignets, et muni d'un col montant**, ainsi que des chaussures désinfectées de manière appropriée ou couvre-chaussures doivent être portés. Ils doivent minimiser la dissémination de fibres et de particules.

iii. Classe D : Les cheveux, barbes et moustaches doivent être couverts. Un vêtement de protection normal et des chaussures désinfectées de manière appropriée ou des couvre-chaussures doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter **toute contamination provenant de l'extérieur de la zone propre**.

iv. Des tenues supplémentaires, y compris gants et masque facial, peuvent être nécessaires dans les zones de classe C et D lorsque des activités considérées comme à risque de contamination telles que définies par la CCS sont réalisées.

7.14 **L'habillage doit être effectué dans des vestiaires de classes appropriées pour assurer le maintien du niveau de propreté de la tenue. Les vêtements d'extérieur, y compris les chaussettes (autres que les sous-vêtements personnels), ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant directement aux zones de classe C et B. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, couvrant toute la longueur des bras et des jambes, et des chaussettes de l'établissement couvrant les pieds, doivent être portés avant l'entrée dans les vestiaires pour les classes C et B. Les combinaisons et les chaussettes de l'établissement ne doivent pas présenter de risque de contamination de la zone ou des opérations.**

7.15 Chaque opérateur qui entre dans les zones de classe B ou A doit être vêtu, à chaque entrée, de tenues de protection propres et stérilisées (y compris des protections pour les yeux et **des masques) d'une taille appropriée. La durée maximale pendant laquelle la tenue stérilisée**

peut être portée, avant son remplacement lors d'un changement d'équipe, doit être définie lors de la qualification de celle-ci.

- 7.16 Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les vêtements et **les gants doivent être changés immédiatement s'ils sont endommagés et présentent un risque de contamination du produit.**
- 7.17 Les tenues de zones propres réutilisables doivent être nettoyées dans une installation de nettoyage séparée de celle des opérations de production de manière adéquate, utilisant un procédé qualifié garantissant que les tenues ne sont pas endommagées et/ou contaminées par des fibres ou des particules pendant les processus répétés de lavage. Les installations de nettoyage utilisées ne doivent pas introduire de risque de contamination ou de contamination croisée. Un traitement et une utilisation inappropriée des tenues peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules. Après le lavage et avant **l'emballage, les tenues doivent être inspectées visuellement pour vérifier leur propreté et détecter tout dommage.** Le processus de gestion des tenues doit être établi et évalué dans le cadre du programme de qualification de ces dernières et comporter un nombre maximal de cycles de lavage et de stérilisation.
- 7.18 Les activités dans les zones propres qui ne sont pas essentielles aux processus de production doivent être réduites, en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours. Les **mouvements du personnel doivent être lents, mesurés et méthodiques afin d'éviter l'émission excessive de particules et d'organismes potentiellement provoquée par des mouvements trop vifs.** Les opérateurs effectuant des opérations aseptiques doivent respecter les techniques aseptiques en permanence **afin d'éviter les changements dans les flux d'air susceptibles d'introduire de l'air de qualité inférieure dans la zone critique.** Les mouvements dans la zone adjacente à la zone critique doivent être limités et **l'obstruction du passage du flux d'air unidirectionnel (air primaire) doit être évitée.** La revue des études de visualisation de l'écoulement de l'air doit être considérée dans le cadre du programme de formation.

8. PRODUCTION ET TECHNOLOGIES SPECIFIQUES

PRODUITS STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL

- 8.1 La préparation des accessoires et du matériel doit être effectuée dans des salles propres (au moins de classe D) en vue de limiter le risque de contamination microbiologique, par des endotoxines/pyrogènes ou par des particules, de sorte que le produit soit adapté à la stérilisation. La préparation doit être effectuée dans un environnement de classe C au moins **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 microorganismes, que sa répartition ne doit pas intervenir avant une longue période ou qu'une partie seulement de sa fabrication fait appel à des récipients en système clos). Pour les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation avant stérilisation finale doit être effectuée dans un environnement de classe C au moins.
- 8.2 **Les récipients et les articles de conditionnement primaire doivent être nettoyés à l'aide de procédés validés afin de s'assurer que la contamination par des particules, des endotoxines/pyrogènes et microbiologique (biocharge) est maîtrisée de manière appropriée.**

- 8.3 La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisée dans un environnement de classe C au moins.
- 8.4 Lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit par l'environnement, identifié au travers de la CCS, en raison par exemple de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant la fermeture, la répartition doit être effectuée à un poste de travail de classe A dans un environnement de classe C au moins.
- 8.5 Dans la mesure du possible, la fabrication de la solution vrac doit comporter une étape de **filtration à l'aide d'un filtre possédant des propriétés de rétention microbienne, afin de réduire la biocharge et les particules, avant la répartition du produit dans les récipients finaux, et une durée limite entre la préparation et la répartition doit être fixée.**
- 8.6 **Le tableau 3 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes.**

Tableau 3 : **Exemples d'opérations associées aux classes pour les opérations de préparation et fabrication des produits stérilisés dans leur récipient final**

Classe A	— Répartition de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
Classe C	— Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. — Répartition de produits.
Classe D	— Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de répartition.

PREPARATION ET FABRICATION ASEPTIQUE

- 8.7 Le procédé aseptique doit être clairement défini. Les risques et les exigences associés au procédé aseptique doivent être identifiés, évalués et contrôlés de manière appropriée. La stratégie de contrôle de la contamination du site doit clairement définir les critères **d'acceptation de ces contrôles, les exigences de surveillance et la revue de leur efficacité.** Les méthodes et procédures de contrôle de ces risques doivent être décrites et mises en œuvre. **Les risques résiduels acceptés doivent être dûment documentés.**
- 8.8 Des précautions doivent être prises afin de réduire la contamination microbienne, par des endotoxines/pyrogènes ou des particules, conformément à la CCS du site, pendant la préparation de la zone de fabrication aseptique, pendant toutes les étapes de fabrication (y compris les étapes avant et après la stérilisation du produit vrac) et jusqu'au scellage du contenant final. Dans la mesure du possible, les matériels susceptibles de libérer des particules et des fibres ne doivent pas être introduits dans les salles propres.
- 8.9 **L'utilisation d'équipements tels que les RABS, les isolateurs ou autres systèmes doit être envisagée dans la mesure du possible, afin de réduire les interventions critiques en classe A et de réduire les risques de contamination. La robotique et l'automatisation des procédés peuvent également être envisagées en vue d'éliminer les interventions humaines critiques et directes (incluant par exemple le tunnel de chaleur sèche, le chargement automatisé du lyophilisateur, la stérilisation en place...).**

8.10 Le tableau 4 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes.

Tableau 4 : **Exemples d'opérations associées aux classes pour la préparation et la production aseptique**

<i>Classe A</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Assemblage aseptique de l'équipement de répartition. - Connexions effectuées dans des conditions aseptiques (où des surfaces stérilisées potentiellement en contact avec le produit sont exposées) en aval du filtre final stérilisant. Ces connexions doivent être stérilisées en place à la vapeur dans la mesure du possible. - Préparation et mélange aseptiques. - Réapprovisionnement en produit vrac stérile, récipients et systèmes de fermeture. - Retrait et refroidissement d'articles non protégés (par exemple sans emballage) des stérilisateurs. - Transport et mise en place des articles de conditionnement primaire stériles ne présentant pas d'emballage dans la ligne de répartition aseptique. - Répartition aseptique, scellage des récipients tels que les ampoules, fermeture des flacons, transfert de flacons ouverts ou partiellement bouchés. - Chargement du lyophilisateur.
<i>Classe B</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Environnement immédiat de la classe A (lorsque les opérations ne sont pas réalisées dans un isolateur). - Transport ou mise en place, tout en étant protégé de l'environnement immédiat, d'équipements, de composants et d'éléments auxiliaires destinés à être introduits dans la classe A.
<i>Classe C</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation de solutions destinées à être filtrées, y compris l'échantillonnage et la pesée.
<i>Classe D</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Nettoyage d'équipements. - Manipulation de composants, équipements et accessoires après nettoyage. - Montage, sous un flux d'air filtré (sur filtre à haute efficacité HEPA), de composants, équipements et accessoires nettoyés avant la stérilisation. - Montage de systèmes à usage unique (SUS) fermés et stérilisés à l'aide de dispositifs de connexion stérile intrinsèque.

8.11 Pour les produits stériles dont la formulation finale ne peut pas être filtrée, il convient d'envisager les éléments suivants :

- i. Tous les équipements et accessoires en contact avec le produit doivent être **stérilisés avant d'être utilisés.**
- ii. Toutes les matières premières ou intermédiaires doivent être stérilisés et ajoutés de manière aseptique.
- iii. Les solutions vrac ou les intermédiaires doivent être stérilisés.

8.12 Le retrait de l'emballage, le montage et la préparation du matériel, des accessoires et des éléments auxiliaires stérilisés destinés à être en contact direct ou indirect avec le produit doivent être considérés comme un procédé aseptique et réalisés en classe A dans un environnement de classe B. L'installation de la ligne de répartition et la répartition du produit stérile doivent être considérées comme un procédé aseptique et effectuées en classe A dans

un environnement de classe B. **Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20.**

- 8.13 Pour les formes stériles telles que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions, la préparation et la répartition doivent être réalisées à un poste de travail de classe A, dans un environnement de classe B, si le produit et ses composants sont exposés à l'environnement et que le produit n'est pas filtré ultérieurement (au moyen d'un filtre stérilisant) ou stérilisé dans son récipient final. **Lorsqu'un isolateur ou un système RABS est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20.**
- 8.14 Les connexions aseptiques doivent être effectuées en classe A dans un environnement de classe B, sauf si elles sont stérilisées en place ultérieurement ou si elles sont réalisées avec des dispositifs de connexion stérile intrinsèque qui réduisent les contaminations potentielles en provenance de l'environnement immédiat. **Les dispositifs de connexion stérile intrinsèque doivent être conçus pour réduire les risques de contamination. Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat doit être conforme au paragraphe 4.20.** Les connexions aseptiques doivent être évaluées de manière appropriée et leur efficacité doit être vérifiée. Pour les exigences concernant les dispositifs de connexion stérile intrinsèque, voir les paragraphes 8.129 et 8.130.
- 8.15 Les manipulations aseptiques (y compris les dispositifs de connexion stérile non intrinsèque) **doivent être réduites grâce à l'utilisation de solutions techniques** telles que des équipements préassemblés et stérilisés. Dans la mesure du possible, les flexibles et l'équipement en contact avec le produit doivent être pré-montés et stérilisés en place.
- 8.16 **Une liste approuvée d'interventions autorisées et qualifiées, inhérentes et correctives, pouvant se produire pendant la production (voir paragraphe 9.34) doit être établie. Les interventions doivent être soigneusement conçues pour s'assurer que le risque de contamination de l'environnement, du procédé et du produit est effectivement réduit.** La conception des interventions doit inclure la prise en compte de toute incidence sur les flux d'air, les surfaces critiques et les produits. **Les solutions d'ingénierie doivent être utilisées dans la mesure du possible pour minimiser l'incursion des opérateurs pendant l'intervention.** Les techniques aseptiques doivent être respectées à tout moment, y compris l'utilisation appropriée d'outils stériles pour les manipulations. **Les procédures décrivant les types d'interventions inhérentes et correctives, ainsi que la manière de les exécuter, doivent d'abord être évaluées au moyen de la gestion des risques et des simulations de procédé aseptique, et être tenues à jour.** Les interventions non qualifiées ne doivent être réalisées que dans des circonstances exceptionnelles, compte tenu des risques associés à l'intervention, et avec l'autorisation du service qualité. **Les détails de l'intervention réalisée doivent faire l'objet d'une évaluation des risques, être consignés et faire l'objet d'une enquête approfondie au travers du système qualité pharmaceutique du fabricant.** Toute intervention non qualifiée doit être soigneusement évaluée par le service qualité et prise en considération dans la décision relative au lot concerné.
- 8.17 Les interventions et les arrêts doivent être enregistrés dans le dossier de lot. Chaque arrêt de ligne ou intervention doit être suffisamment documenté dans les dossiers de lot incluant l'heure associée, la durée de l'événement et les opérateurs impliqués (voir paragraphe 9.34).
- 8.18 La durée de chaque étape du procédé aseptique doit être réduite et limitée à une durée maximale définie et validée, y compris :

- i. Les temps de stockage entre les étapes de nettoyage, séchage et stérilisation du matériel, des accessoires et des récipients.
- ii. Le temps de stockage du matériel, des accessoires et des récipients stérilisés avant utilisation et pendant le montage/répartition.
- iii. La durée du maintien du statut décontaminé pour des environnements tels que le RABS ou l'isolateur avant utilisation.
- iv. **L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'un produit et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien (le cas échéant), jusqu'à la fin du procédé de répartition aseptique.** Une durée limite est fixée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de stockage.
- v. La durée de validité du produit stérilisé avant la répartition.
- vi. La durée du procédé aseptique.
- vii. La durée de la répartition.

8.19 Les opérations aseptiques (y compris les simulations de procédés aseptiques) doivent être observées régulièrement par du personnel possédant une expertise spécifique dans le procédé aseptique afin de vérifier le bon fonctionnement des opérations, y compris le **comportement de l'opérateur dans les salles propres, et de remédier aux pratiques inappropriées** si elles sont détectées.

DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION

8.20 Les récipients (du conditionnement primaire) ouverts doivent être maintenus dans des conditions de classe A dans un environnement immédiat approprié en fonction de la technologie comme décrit au paragraphe 4.20. Pour les flacons partiellement bouchés ou les seringues pré-remplies se référer au paragraphe 8.126.

8.21 Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées.

8.22 Lorsque les récipients sont fermés par fusion (par exemple, les unités obtenues par Soufflage-Répartition-Scellage ou Blow-Fill-Seal (BFS), les unités obtenues par Formage-Répartition-Scellage ou Form-Fill-Seal (FFS), les poches pour usage parentéral de petit et grand volume ou les ampoules en verre ou en plastique), les paramètres et variables critiques qui affectent **l'intégrité du scellage doivent être évalués, définis, contrôlés et surveillés efficacement** pendant les opérations. Les ampoules de verre, les unités BFS et les récipients de petit volume (≤ 100 ml) fermés par fusion doivent faire l'objet de tests d'intégrité à 100 % au moyen de méthodes validées. Pour les récipients de grand volume (> 100 ml) fermés par fusion, un **échantillonnage réduit peut être acceptable sur la base d'une justification scientifique et de données démontrant la robustesse du procédé existant et un niveau élevé de maîtrise du procédé.** Il convient de noter que **l'inspection visuelle n'est pas considérée comme une méthode acceptable de test d'intégrité.**

8.23 Des échantillons de produits utilisant des systèmes de fermeture autres que la fusion doivent être prélevés afin de vérifier leur intégrité selon des méthodes validées. La fréquence des tests doit être fondée sur les connaissances et l'expérience acquises avec les récipients et les

systèmes de fermeture utilisés. Il convient d'utiliser un plan d'échantillonnage scientifiquement justifié. La taille de l'échantillon doit se baser sur des informations acquises au regard d'éléments tels que la gestion des fournisseurs, les spécifications des articles de conditionnement et la connaissance des procédés.

- 8.24 Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide doit être vérifié après un délai approprié et prédéterminé avant certification/ libération et pendant la durée de conservation.
- 8.25 La validation de l'intégrité du système de fermeture du contenant doit tenir compte des exigences en matière de transport ou d'expédition qui pourraient avoir une incidence négative sur l'intégrité du contenant (par exemple, décompression ou températures extrêmes).
- 8.26 Lorsque l'équipement utilisé pour le sertissage des capsules peut générer d'importantes quantités de particules non-viables, il convient de prendre des mesures pour prévenir la contamination par ces particules, comme la localisation de l'équipement dans un emplacement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.
- 8.27 Le sertissage des flacons des produits répartis de façon aseptique peut être considéré comme partie intégrante du procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme une opération réalisée en dehors de la zone aseptique. Dans ce dernier cas, les récipients doivent être protégés par une alimentation en air de classe A de la sortie de la zone aseptique jusqu'au sertissage de la capsule. L'environnement immédiat de cet air de classe A doit satisfaire au moins aux exigences de la classe D. Lorsque le sertissage est un procédé manuel, il doit être effectué dans des conditions de classe A, soit dans un isolateur convenablement conçu, soit en classe A dans un environnement de classe B.
- 8.28 Lorsque le sertissage d'un produit stérile réparti aseptiquement est effectué comme une opération réalisée en dehors de la zone aseptique avec une protection par une alimentation en air de classe A, les flacons dont le bouchon est manquant ou mal positionné doivent être rejetés avant le sertissage de la capsule. Des méthodes automatisées et qualifiées de détection de la hauteur du bouchon doivent être en place.
- 8.29 Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour réduire les risques de contamination. Les systèmes RABS et les isolateurs peuvent permettre d'assurer les conditions requises.
- 8.30 Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir une inspection individuelle destinée à détecter tout corps étranger ou autre défaut. La classification et la criticité des défauts doivent être déterminées pendant la qualification et établies sur la base d'une gestion des risques et de l'historique. Les facteurs à prendre en compte incluent, sans toutefois s'y limiter, la voie d'administration et l'impact potentiel du défaut sur le patient. Les différents types de défauts doivent être catégorisés et les résultats d'inspection du lot analysés. Les lots présentant des niveaux atypiques de défauts, par rapport aux nombres de défauts définis en routine (basés sur des données de routine et de tendance), doivent faire l'objet d'une investigation. Une défauthèque doit être créée et maintenue, qui inclut toutes les catégories connues de défauts. La défauthèque doit être utilisée pour la formation du personnel de production et d'assurance qualité. Les défauts critiques ne doivent pas être identifiés lors de tout échantillonnage et inspection ultérieure des contenants acceptés.

Tout défaut critique identifié par la suite doit déclencher une investigation car il indique une éventuelle défaillance du processus d'inspection initiale.

- 8.31 Lorsque l'inspection visuelle est effectuée manuellement, elle doit être faite dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les taux de détection doivent être maîtrisés et qualifiés de manière appropriée. Les opérateurs effectuant l'inspection doivent être qualifiés (avec leurs verres correcteurs/ lentilles, s'ils en portent) au moins une fois par an. La qualification doit être effectuée à l'aide d'échantillons appropriés provenant de la défautèque du fabricant, en tenant compte des examens oculaires et des scénarios les plus défavorables (par exemple, le temps de l'inspection, la vitesse de la ligne lorsque le produit est transféré à l'opérateur par un système de convoyage, la taille du contenant ou la fatigue). Les causes d'inattention de l'opérateur doivent être réduites et des pauses fréquentes, d'une durée appropriée, doivent être prises durant l'inspection.
- 8.32 Lorsque des méthodes d'inspection automatisées sont utilisées, le procédé doit être validé pour détecter les défauts connus (qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du produit) et être égal ou supérieur à des méthodes d'inspection manuelle. La performance de l'équipement doit être vérifiée en utilisant des défauts représentatifs avant le démarrage et à intervalles réguliers tout au long du lot.
- 8.33 Les résultats de l'inspection doivent être enregistrés et des tendances sur le nombre et les types de défauts doivent être établies. Des tendances sur les niveaux de rejet pour les différents types de défauts doivent également être établies sur la base de principes statistiques. L'incidence pour le produit sur le marché doit être évaluée dans le cadre de l'investigation lorsque des tendances défavorables sont observées.

STERILISATION

- 8.34 Dans la mesure du possible, le produit fini doit être stérilisé dans son récipient final, à l'aide d'un procédé de stérilisation validé et maîtrisé car cette méthode fournit une plus grande assurance de stérilité qu'un procédé de filtration stérile et/ou un traitement aseptique validé et maîtrisé. Lorsqu'il n'est pas possible pour un produit d'être stérilisé dans son récipient final, il convient d'envisager un procédé de fabrication aseptique combiné à l'utilisation d'un traitement thermique terminal post procédé aseptique, en vue d'améliorer l'assurance de stérilité.
- 8.35 La sélection, la conception et l'emplacement de l'équipement et le cycle/programme utilisé pour la stérilisation doivent être basés sur des données scientifiques démontrant la répétabilité et la fiabilité du procédé de stérilisation. Tous les paramètres doivent être définis et, lorsqu'ils sont critiques, ils doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés.
- 8.36 Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Les études de validation doivent tenir compte de la composition du produit, des conditions de stockage et du délai maximal entre le début de la préparation d'un produit ou matériel à stériliser et sa stérilisation. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut valider notamment au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et aux équipements, et qu'elle est capable de réunir les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter. Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits, des surfaces de l'équipement et des composants doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement.

- 8.37 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**. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.
- 8.38 Des schémas de chargement validés doivent être établis pour chaque méthode de **stérilisation et les schémas de chargement doivent faire l'objet d'une revalidation** périodique. Les charges maximale et minimale doivent également être considérées dans la stratégie globale de validation des charges.
- 8.39 La validité du procédé de stérilisation doit être revue et vérifiée à intervalles réguliers, sur la base de la gestion des risques. Les cycles de stérilisation par la chaleur doivent être revalidés a minima au moins une fois par an pour les schémas de chargement considérés comme les cas les plus défavorables. Les autres schémas de chargement doivent être validés selon une fréquence justifiée dans la CCS.
- 8.40 Des paramètres opérationnels de routine doivent être établis et respectés pour tous les procédés de stérilisation, par exemple les paramètres physiques et les schémas de chargement.
- 8.41 Des mécanismes doivent être en place pour détecter un cycle de stérilisation non conforme aux paramètres validés. Tout cycle de stérilisation défaillant ou en écart avec le procédé validé (par exemple, des phases plus longues ou plus courtes telles que des cycles de chauffage) doit être investigué.
- 8.42 Des indicateurs biologiques adéquats placés à des endroits appropriés doivent être **considérés comme une méthode supplémentaire à l'appui de la validation du procédé de stérilisation**. Les indicateurs biologiques doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Lorsque des indicateurs biologiques sont utilisés pour appuyer la **validation et/ou pour contrôler un procédé de stérilisation (par exemple avec de l'oxyde d'éthylène)**, des témoins positifs doivent être testés pour chaque cycle de stérilisation. Si des indicateurs biologiques sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions **nécessaires en vue d'éviter tout transfert de contamination microbienne** durant la fabrication. Les résultats des indicateurs biologiques ne doivent pas être utilisés seuls en vue de passer outre les autres paramètres critiques ou des éléments de conception du procédé.
- 8.43 La fiabilité des indicateurs biologiques est importante. Les fournisseurs doivent être qualifiés et les conditions de transport et de stockage doivent être maîtrisées afin que la qualité de **l'indicateur biologique ne soit pas compromise**. Avant l'utilisation d'un nouveau lot d'indicateur biologique, la population, la pureté et l'identité du microorganisme de l'indicateur doivent être vérifiées. Pour d'autres paramètres critiques, par exemple la valeur D, la valeur Z, le certificat de lot fourni par le fournisseur qualifié peut normalement être utilisé.
- 8.44 La distinction entre les produits, équipements et articles déjà stérilisés et ceux qui doivent **l'être doit être évidente**. Les dispositifs tels que les paniers, chariots utilisés pour le transport des produits ou les autres dispositifs de transport des équipements ou composants doivent être clairement étiquetés (ou suivis électroniquement) et porter le nom du produit, le **numéro de lot, et l'indication de sa stérilisation ou non**. Des indicateurs comme les **bandelettes pour autoclave ou les indicateurs d'irradiation peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot d'un produit, article ou équipement) a été**

soumis à un processus de stérilisation. Toutefois, ces indicateurs montrent seulement que le processus de stérilisation a eu lieu; ils n'indiquent pas la stérilité du produit ou l'atteinte du niveau d'assurance de stérilité requis.

- 8.45 Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent être disponibles. Chaque cycle doit avoir un identifiant unique. Leur conformité doit être examinée et approuvée dans le cadre de la procédure de certification / libération des lots.
- 8.46 **S'il y a lieu, les matériaux, équipements et composants doivent être stérilisés par des méthodes validées appropriées au matériau concerné. Une protection appropriée après stérilisation doit être assurée afin d'éviter la recontamination. Si les articles stérilisés ne sont pas utilisés immédiatement après la stérilisation, ils doivent être stockés dans des emballages scellés de manière appropriée et un temps de stockage maximal doit être établi. Lorsque cela est justifié, les composants qui ont été emballés avec plusieurs emballages stériles ne nécessitent pas d'être stockés dans une salle propre si l'intégrité et la configuration de l'emballage stérile permettent de désinfecter facilement les articles lors du transfert par les opérateurs en classe A (par exemple, en utilisant plusieurs revêtements stériles qui peuvent être retirés à chaque transfert vers une classe supérieure). Lorsque la protection est obtenue par le scellage de tels emballages, ce processus doit être entrepris avant la stérilisation.**
- 8.47 Lorsque des matériaux, équipements, articles ou éléments auxiliaires sont stérilisés dans des **emballages scellés, puis transférés en classe A, cela doit être réalisé à l'aide de méthodes validées appropriées (par exemple, des sas ou des trappes de transfert) incluant une désinfection de l'extérieur de l'emballage scellé. L'utilisation de systèmes de transferts rapides ou RTP doit également être envisagée. Il doit être démontré que ces méthodes maîtrisent efficacement le risque potentiel de contamination des zones de classe A et B. De même, il doit être démontré que la procédure de désinfection est efficace pour réduire toute contamination de l'emballage à des niveaux acceptables pour l'admission dans les zones de classe A et B.**
- 8.48 Lorsque des matériaux, équipements, articles ou éléments auxiliaires sont stérilisés dans des **emballages ou des contenants scellés, l'emballage doit être qualifié pour minimiser le risque de contamination particulière, microbienne, chimique ou par endotoxines/pyrogènes, et pour être compatible avec la méthode de stérilisation choisie. Le processus de scellage de l'emballage doit être validé. La validation doit tenir compte de l'intégrité de la barrière de protection, de la durée de conservation maximale avant la stérilisation et de la durée de conservation maximale avant utilisation des articles stérilisés. L'intégrité de la barrière de protection doit être vérifiée avant utilisation pour chaque élément stérilisé.**
- 8.49 Pour les matériaux, les équipements, les articles ou les éléments auxiliaires nécessaires à la fabrication aseptique, qui ne sont pas en contact direct ou indirect avec le produit, et qui ne peuvent pas être stérilisés, un processus de désinfection et de transfert efficace et validé **doit être en place. Ces articles, une fois désinfectés, doivent être protégés afin d'éviter toute recontamination. Ces éléments, ainsi que ceux qui représentent des sources de contamination potentielle, doivent être inclus dans le programme de surveillance de l'environnement.**

STERILISATION PAR LA CHALEUR

- 8.50 Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être enregistré soit électroniquement, soit sur papier, à l'aide d'un équipement d'une justesse et d'une précision appropriées. Le

système doit avoir des dispositifs de sécurité et/ou une redondance dans son instrumentation de contrôle et de surveillance pour détecter un cycle non conforme aux paramètres du cycle validé et pour abandonner ou mettre en échec ce cycle (par exemple en utilisant des sondes doubles connectées à des systèmes indépendants de contrôle et de surveillance).

- 8.51 La position des sondes de température utilisées pour le contrôle et/ou l'enregistrement doit être déterminée pendant la validation et sélectionnée sur la base de la conception du système afin de représenter et d'enregistrer correctement les conditions du cycle de routine. Les études de validation doivent être conçues pour démontrer l'adéquation des emplacements des sondes de contrôle et d'enregistrement du système, et doivent inclure la vérification de la fonctionnalité et de l'emplacement de ces sondes par l'utilisation d'une sonde de surveillance indépendante située à la même position pendant la validation.
- 8.52 L'ensemble de la charge doit atteindre la température requise avant le début de la plage de stérilisation. Pour les cycles de stérilisation contrôlés à l'aide d'une sonde de référence à l'intérieur de la charge, il convient de veiller à ce que la température de la sonde de cette charge soit contrôlée dans une plage de température définie avant le début du cycle.
- 8.53 Après l'achèvement de la phase à haute température d'un cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions doivent être prises contre la contamination d'une charge stérilisée pendant le refroidissement. Tout liquide de refroidissement ou gaz entrant en contact avec le produit ou le matériel stérilisé doit être stérile.
- 8.54 Dans les cas où la libération paramétrique a été autorisée, un système robuste doit être appliqué à la validation du cycle de vie du produit et à la surveillance de routine du processus de fabrication. Ce système doit faire l'objet d'une revue périodique. D'autres éléments concernant la libération paramétrique sont fournis dans l'annexe 17 des BPF.

STERILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE

- 8.55 La stérilisation par la chaleur humide peut être réalisée à l'aide de la vapeur (contact direct ou indirect), mais inclut également d'autres technologies telles que les systèmes d'eau surchauffée (cycles par cascade ou par immersion) qui pourraient être utilisés pour les récipients qui peuvent être endommagés par d'autres types de cycles (par exemple, les récipients Blow-Fill-Seal ou les poches en plastique).
- 8.56 Les articles à stériliser, autres que les produits dans des récipients scellés, doivent être secs, emballés dans un dispositif muni d'une barrière de protection qui permet la sortie de l'air et la pénétration de la vapeur mais qui protège de la recontamination après stérilisation. Tous les articles de la charge doivent être secs au moment de leur retrait du stérilisateur. La siccité de la charge doit être confirmée par une inspection visuelle incluse dans les critères d'acceptation du processus de stérilisation.
- 8.57 Pour les cycles poreux (articles solides/poreux), le temps, la température et la pression doivent être utilisés pour surveiller le processus et être enregistrés. Chaque article stérilisé doit être inspecté pour détecter les dommages, l'intégrité de l'emballage et l'humidité lors du retrait de l'autoclave. Tout article jugé inadapté à l'usage doit être retiré de la zone de fabrication et une enquête doit être effectuée.
- 8.58 Pour les autoclaves capables d'effectuer des purges d'air avant stérilisation, la température doit être enregistrée au niveau du drain de la chambre tout au long de la durée du cycle de

stérilisation. Des sondes dans la charge peuvent également être utilisées, le cas échéant, mais le système de contrôle doit être corrélé au résultat de la validation de la charge. Pour les systèmes de stérilisation en place, la température doit être enregistrée à des emplacements appropriés dans l'évacuation des condensats tout au long de la phase de stérilisation.

- 8.59 La validation des cycles pour charge poreuse doit inclure un calcul du temps d'équilibrage, du temps d'exposition, de la corrélation de la pression et de la température et de la plage de température minimale/maximale pendant l'exposition. La validation des cycles de produits doit inclure la température, le temps et/ou la valeur stérilisatrice F_0 . Les paramètres critiques du procédé doivent être soumis à des limites définies (y compris des tolérances appropriées), être confirmés lors de la validation de la stérilisation et inclus aux critères d'acceptation des cycles de routine.
- 8.60 Les essais de fuite sur le stérilisateur doivent être effectués périodiquement (normalement une fois par semaine) lorsqu'une phase de vide fait partie du cycle ou que le système retourne, après stérilisation, à une pression inférieure à celle de l'environnement du stérilisateur.
- 8.61 Il doit y avoir une assurance suffisante de l'élimination de l'air avant et pendant la stérilisation lorsque le processus de stérilisation comprend une purge d'air (par exemple, charges d'autoclave poreuses, chambres de lyophilisateurs). Pour les autoclaves, cela doit inclure un cycle d'essai de purge d'air (normalement effectué quotidiennement) ou l'utilisation d'un système de détection d'air. Les charges à stériliser doivent être conçues de manière à permettre une évacuation efficace de l'air et un drainage facilité afin d'éviter l'accumulation de condensats.
- 8.62 La déformation et/ou la dégradation des conteneurs non rigides qui sont stérilisés en phase terminale, tels que les conteneurs produits par les technologies Formage-Répartition-Scellage (Blow-Fill-Seal ou Form-Fill-Seal), doivent être évitées par une conception et un contrôle appropriés du cycle (par exemple, en réglant correctement la pression, le chauffage, le refroidissement et les schémas de chargement).
- 8.63 Lorsque des systèmes de stérilisation en place par la vapeur sont utilisés (par exemple, pour les tuyauteries fixes, les cuves et les chambres des lyophilisateurs), le système doit être conçu et validé de manière à s'assurer que toutes les parties de l'équipement sont soumises au traitement requis. Le système doit être surveillé afin de vérifier, à des endroits appropriés, la température, la pression et le temps pendant l'utilisation de routine de manière à démontrer que toutes les parties de l'équipement sont stérilisées de manière efficace et reproductible. Ces emplacements doivent être démontrés comme étant représentatifs et corrélés aux endroits les plus lents à chauffer lors de la validation initiale et des revalidations de routine. Une fois qu'un système a été stérilisé en place à la vapeur, il doit rester intègre et, lorsque les opérations l'exigent, être maintenu sous pression positive ou autrement être équipé d'un filtre évent stérilisant avant utilisation.
- 8.64 Dans les cycles de charge de fluides où l'eau surchauffée est utilisée comme moyen de transfert de la chaleur, cette eau doit systématiquement atteindre tous les points de contact requis. Les études initiales de qualification doivent inclure une cartographie de la température de l'ensemble de la charge. Des contrôles de routine doivent s'assurer que les buses (servant à l'introduction de l'eau) ne sont pas bloquées et que les drains restent exempts de débris.

8.65 La validation de la stérilisation des charges de produits dans un autoclave d'eau surchauffée doit comprendre une cartographie de la température de l'ensemble de la charge, de la pénétration de la chaleur et des études de reproductibilité. Toutes les parties de la charge doivent chauffer uniformément et atteindre la température souhaitée pendant la durée spécifiée. Les sondes de surveillance de la température en routine doivent être corrélées aux positions les plus défavorables identifiées au cours du processus de qualification.

STERILISATION PAR LA CHALEUR SECHE

8.66 La stérilisation par la chaleur sèche utilise des températures élevées d'air ou de gaz pour stériliser un produit ou un article. La stérilisation par la chaleur sèche est particulièrement utile dans l'élimination des contaminants thermiquement robustes et difficiles à éliminer tels que les endotoxines/pyrogènes et est souvent utilisée dans la préparation des articles pour la répartition aseptique. La combinaison de temps et de température à laquelle le produit, les articles ou l'équipement sont exposés doit produire, lorsqu'elle est utilisée régulièrement dans les limites fixées, un niveau adéquat et reproductible de létalité et/ou d'inactivation/d'enlèvement des endotoxines/pyrogènes. Le procédé peut être utilisé dans un four ou dans un tunnel en continu, par exemple pour la stérilisation et la dépyrogénéation des récipients en verre.

8.67 Les tunnels de stérilisation/dépyrogénéation par la chaleur sèche doivent être configurés de manière à ce que le débit d'air protège l'intégrité et les performances de la zone de stérilisation de classe A en maintenant des pressions différentielles et un flux d'air appropriés à travers le tunnel. Les profils des différences de pression d'air doivent être évalués. L'impact de toute modification du débit d'air doit être évalué afin de s'assurer que le profil de température est maintenu. L'air fourni dans le tunnel doit passer par au moins un filtre HEPA et des essais périodiques (au moins semestriels) doivent être effectués afin de démontrer l'intégrité de ces filtres. Toutes les parties du tunnel qui entrent en contact avec des composants stérilisés doivent être stérilisées ou désinfectées de manière appropriée. Les paramètres critiques du procédé qui doivent être pris en compte lors de la validation et/ou du traitement de routine doivent inclure, sans s'y limiter :

- i. La vitesse du convoyeur ou la durée de présence dans la zone de stérilisation.
- ii. La température — températures minimale et maximale.
- iii. La pénétration de la chaleur dans le matériau/article.
- iv. La distribution/uniformité de la chaleur.
- v. Les écoulements de l'air déterminés par les profils de différence de pression de l'air corrélés avec les études de distribution de la chaleur et de sa pénétration.

8.68 Lorsqu'un procédé thermique est utilisé dans le cadre du processus de dépyrogénéation pour tout équipement/matériel en contact avec un composant ou un produit, les études de validation doivent être effectuées pour démontrer que le procédé fournit une valeur F_h appropriée et entraîne une réduction minimale de $3 \log_{10}$ de la concentration d'endotoxines. Lorsque cela est atteint, il n'y a pas d'exigence supplémentaire pour démontrer la stérilisation.

- 8.69 Des contenants contaminés par des endotoxines doivent être utilisés pendant la validation **et doivent faire l'objet d'une réconciliation** complète. Les contenants doivent être représentatifs des matériaux normalement utilisés (prenant en compte la composition des **matériaux d'emballage, la porosité, les dimensions et le volume nominal**). La **méthode de quantification et l'efficacité du recouvrement** des endotoxines doivent également être démontrées.
- 8.70 Les fours à chaleur sèche sont généralement utilisés pour stériliser ou dépyrogéner des articles de conditionnement primaire, des matières premières y compris des substances actives, mais ils **peuvent également être utilisés pour d'autres procédés**. Ils **doivent être** maintenus à une pression positive par rapport aux salles propres de qualité inférieure tout **au long du processus de stérilisation et après la phase de stérilisation, à moins que l'intégrité de l'emballage ne soit maintenue**. Tout air entrant dans le four doit passer au travers d'un filtre HEPA. Les paramètres critiques du processus qui doivent être pris en compte dans la qualification et/ou le traitement de routine doivent inclure, sans s'y limiter :
- i. La température.
 - ii. La durée/temps d'exposition.
 - iii. La pression de la chambre (pour le maintien de la surpression).
 - iv. La vitesse de l'air.
 - v. La qualité de l'air dans le four.
 - vi. La pénétration de la chaleur dans le matériau/article (emplacements lents à chauffer).
 - vii. La distribution/uniformité de la chaleur.
 - viii. Le plan de chargement et la configuration des articles à stériliser/dépyrogéner, en incluant les charges minimale et maximale.

STERILISATION PAR IRRADIATION

- 8.71 La stérilisation par irradiation est principalement utilisée pour la stérilisation de matériels et de produits sensibles à la chaleur. Le rayonnement ultraviolet ne constitue pas une méthode acceptable de stérilisation. Des recommandations concernant la stérilisation par rayonnement ionisant figurent dans l'annexe 12 des BPF.
- 8.72 Les procédures de validation doivent s'assurer que les effets de la variation de la densité du produit et des conditionnements ont été pris en considération.

STERILISATION À L'OXYDE D'ÉTHYLENE

- 8.73 Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est possible. Au cours de la validation, l'absence d'effets dommageables 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 résiduel de l'oxyde d'éthylène (OE) et des produits de réaction jusqu'à des limites acceptables définies pour le produit ou le matériel traité.

- 8.74 Le contact direct entre le gaz et les microorganismes est essentiel. Des précautions doivent être prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans des substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La nature, la porosité et la quantité des articles de conditionnement peuvent influencer la stérilisation de manière significative.
- 8.75 Avant l'exposition au gaz, le matériau doit atteindre le degré d'humidité et de température requis par le procédé. Lorsque la vapeur est utilisée pour conditionner la charge pour la stérilisation, elle doit être d'une qualité appropriée. Le temps nécessaire pour ce processus doit être contrebalancé avec le besoin de minimiser le temps avant la stérilisation.
- 8.76 Chaque cycle de stérilisation doit être surveillé avec des indicateurs biologiques adéquats, en utilisant le nombre approprié d'indicateurs répartis sur l'ensemble de la charge à des endroits démontrés comme étant les plus défavorables lors de la validation.
- 8.77 Les paramètres critiques qui pourraient être considérés comme faisant partie de la validation du procédé de stérilisation et de la surveillance de routine comprennent, sans toutefois s'y limiter:
- i. La concentration de gaz OE.
 - ii. La pression.
 - iii. La quantité de gaz OE utilisée.
 - iv. L'humidité relative.
 - v. La température.
 - vi. Le temps d'exposition.
- 8.78 Après stérilisation, la charge doit être aérée pour permettre au gaz OE et/ou à ses produits de réaction d'être désorbés du produit conditionné jusqu'à des niveaux prédéterminés. La phase d'aération peut se produire à l'intérieur d'une chambre de stérilisateur et/ou dans une chambre d'aération ou une salle d'aération séparée. La phase d'aération doit être validée dans le cadre de la validation globale de la stérilisation par l'OE.

FILTRATION DES PRODUITS QUI NE PEUVENT PAS ÊTRE STÉRILISÉS DANS LEUR RÉCIPIENT FINAL

- 8.79 Si le produit ne peut pas être stérilisé dans son récipient final, les solutions ou les liquides doivent être filtrés au travers d'un filtre stérile et stérilisant (avec une taille de pores nominale d'un maximum de 0,22 µm qui a été validée de manière appropriée pour obtenir un filtrat stérile) et puis recueillis dans un récipient stérile. Le filtre doit être sélectionné de manière à être compatible avec le produit et tel que décrit dans l'autorisation de mise sur le marché (voir paragraphe 8.135).
- 8.80 Des préfiltres appropriés de réduction de la charge microbienne et/ou des filtres stérilisants peuvent être utilisés en plusieurs points du procédé afin de diminuer la charge microbienne avant le filtre de stérilisation finale. En raison des risques supplémentaires potentiels d'un procédé de filtration stérile, en comparaison à d'autres procédés de stérilisation, une

filtration supplémentaire par un filtre stérile et stérilisant, aussi proche que possible du point de répartition, doit être considérée dans le cadre de la CCS.

- 8.81 La sélection des composants du système de filtration, leur interconnexion et leur montage au sein du système de filtration, y compris les préfiltres, doivent être fondés sur les attributs qualité critiques du produit, justifiés et documentés. Le système de filtration doit minimiser la production de fibres et de particules, ne pas générer de niveaux inacceptables **d'impuretés, ou posséder des caractéristiques de nature à altérer la qualité et l'efficacité du produit.** De même, les caractéristiques du filtre doivent être compatibles avec le produit et **ne pas être affectées par le produit à filtrer.** L'adsorption des composants du produit sur le **système de filtration ainsi que la production d'extractibles/relargables par le système de filtration** doivent être évaluées (voir paragraphe 8.135).
- 8.82 Le système de filtration doit être conçu pour:
- i. Permettre le fonctionnement dans les paramètres du procédé validé.
 - ii. Maintenir la stérilité du filtrat.
 - iii. Réduire le nombre de connexions aseptiques requises entre le filtre de stérilisation finale et la répartition finale du produit.
 - iv. Permettre, si besoin, le nettoyage prévu.
 - v. Permettre, si besoin, que la stérilisation, y compris la stérilisation en place, soit menée.
 - vi. **Permettre le test d'intégrité en ligne du filtre de stérilisation finale, de préférence en système clos, avant et après filtration, si besoin. Les tests d'intégrité en ligne réalisés doivent éviter tout impact négatif sur la qualité du produit.**
- 8.83 La filtration stérilisante des produits doit être validée conformément aux exigences applicables de la pharmacopée européenne en vigueur. La validation peut être regroupée selon différents dosages ou variations du produit, mais doit être réalisée dans les conditions les plus défavorables. Le regroupement doit être justifié et documenté.
- 8.84 Lors de la validation du filtre, le produit à filtrer doit être utilisé pour les tests de rétention bactérienne du filtre de stérilisation dans la mesure du possible. Lorsque le produit à filtrer **ne convient pas aux tests de rétention bactérienne, l'utilisation d'un produit de substitution approprié dans le cadre de l'essai doit être justifiée.** Le microorganisme utilisé dans le test de rétention bactérienne doit être justifié.
- 8.85 Les paramètres de filtration qui doivent être pris en compte et établis lors de la validation **doivent inclure, sans toutefois s'y limiter :**
- I. **Le liquide de mouillage utilisé pour les tests d'intégrité du filtre :**
- Il doit être basé sur les recommandations du fabricant du filtre ou sur le produit **à filtrer. La spécification appropriée de la valeur du test d'intégrité doit être établie.**

- Si le système est rincé ou si l'intégrité est testée en place avec un liquide autre que le produit, des mesures appropriées doivent être prises pour éviter tout effet délétère sur la qualité du produit.

II. Conditions du procédé de filtration, y compris :

- La durée de préfiltration et son effet sur la biocharge.
- **L'étape de conditionnement du filtre, avec le produit si nécessaire.**
- La durée maximale de filtration/le temps maximal de contact du filtre avec le produit.
- **La pression maximale pendant l'opération.**
- Le débit.
- Le volume de filtration maximal.
- La température.
- Le temps nécessaire pour filtrer un volume connu de solution et la différence de pression à appliquer à travers le filtre.

8.86 Des contrôles du procédé doivent être mis en œuvre en routine afin de s'assurer du respect des paramètres de filtration validés. Les résultats des paramètres critiques du procédé **devant être inclus dans le dossier de lot, comportent sans s'y limiter, le temps minimum** nécessaire pour filtrer un volume connu de solution et le différentiel de pression du filtre. Toute différence significative par rapport aux paramètres critiques de filtration doit être documentée et investiguée.

8.87 L'intégrité du système de filtration stérilisante doit être vérifiée par des tests avant utilisation (test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation ou « PUPSIT »), afin de vérifier l'absence de détérioration et de perte d'intégrité causées par la préparation du filtre avant utilisation. Un filtre stérilisant utilisé pour stériliser un produit doit être soumis à un test d'intégrité non destructif après utilisation et préalablement au retrait du filtre du système. Le test d'intégrité doit être validé et les résultats des tests doivent être corrélés à la capacité de rétention bactérienne du filtre établie lors de la validation. Parmi les exemples de tests utilisés figurent le test de point de bulle, de diffusion, de maintien en pression ou le test d'intrusion d'eau. Il est admis que le « PUPSIT » n'est pas toujours possible après la stérilisation en raison de contraintes du procédé (par exemple, filtration de très petits volumes de solution). Dans ces cas, une autre approche peut être adoptée à condition qu'une gestion des risques approfondie ait été effectuée et que la conformité soit assurée par la mise en œuvre de contrôles appropriés afin d'atténuer tout risque lié à un système de filtration non intègre. Les points à prendre en considération dans le cadre d'une telle gestion des risques doivent inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- i. La connaissance approfondie et la maîtrise du procédé de stérilisation du filtre pour s'assurer que tout risque de détérioration du filtre est minimisé.
- ii. La connaissance approfondie et la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement afin d'inclure :
 - Les sites sous-traitants de stérilisation.
 - Les mécanismes de transport définis.
 - **L'emballage du filtre stérilisé, afin d'éviter d'endommager le filtre pendant le transport et le stockage.**
- iii. La connaissance approfondie du procédé telle que :

- Le type de produit, incluant la charge en particules et l'existence d'un impact sur les valeurs d'intégrité du filtre, comme par exemple la possibilité de modifier les valeurs du test d'intégrité et, par conséquent, d'empêcher la détection d'un filtre non intègre lors du test d'intégrité du filtre après utilisation.
- Les étapes de préfiltration et les étapes du procédé, avant le filtre de stérilisation final, qui élimineraient la charge en particules et clarifieraient le produit avant la filtration stérilisante.

- 8.88 L'intégrité des filtres à gaz stériles ou des filtres événements critiques (directement liés à la stérilité du produit) doit être vérifiée après utilisation, avec le montage ou le système de filtration utilisé.
- 8.89 L'intégrité des filtres à gaz ou des filtres événements non critiques doit être confirmée et enregistrée à des intervalles appropriés. Lorsque des filtres à gaz sont en place pendant de longues périodes, des tests d'intégrité doivent être effectués lors de l'installation et avant le remplacement. La durée maximale d'utilisation doit être spécifiée et surveillée en fonction d'une gestion des risques (par exemple, en prenant en compte le nombre maximal d'utilisations et/ou les cycles de traitement thermique/stérilisation autorisés, le cas échéant).
- 8.90 Pour la filtration des gaz, il convient d'éviter l'humidification ou le mouillage involontaire du filtre ou du dispositif de filtration.
- 8.91 Si le procédé de filtration stérilisante a été validé en tant qu'un système composé de plusieurs filtres permettant d'atteindre la stérilité d'un produit donné, le système de filtration est considéré comme une seule unité de stérilisation et les tests d'intégrité après utilisation de tous les filtres du système doivent être conformes.
- 8.92 Dans un système de filtration redondant (où un second filtre de stérilisation est présent en tant que filtre de secours mais que le procédé de stérilisation est validé avec un seul filtre), un test d'intégrité après utilisation du filtre de stérilisation principal doit être effectué et s'il est intègre, alors un test d'intégrité après utilisation du filtre redondant n'est pas nécessaire. Toutefois, en cas d'échec du test d'intégrité après utilisation du filtre principal, un test d'intégrité après utilisation du filtre secondaire (redondant) doit être effectué, en parallèle avec une enquête et une gestion des risques afin de déterminer la raison de la défaillance du test du premier filtre.
- 8.93 Les échantillons pour la biocharge microbienne doivent être prélevés sur le produit vrac et immédiatement avant la filtration stérilisante terminale. Dans le cas où un système de filtration redondant est utilisé, les échantillons doivent être prélevés avant le premier filtre. Les systèmes de prélèvement d'échantillons doivent être conçus de manière à ne pas introduire de contamination.
- 8.94 Les filtres de stérilisation pour les produits liquides doivent être éliminés après la fabrication d'un seul lot et le même filtre ne doit pas être utilisé en continu pendant plus d'une journée de travail, à moins que cette pratique n'ait été validée.
- 8.95 Lorsque la fabrication d'un produit par campagne a été dûment justifiée dans la stratégie de contrôle de la contamination et validée, l'utilisateur du filtre doit :
- i. Évaluer et documenter les risques associés à la durée d'utilisation du filtre pour le procédé de filtration stérile pour un produit donné.

- ii. Mener et documenter des études de validation et de qualification efficaces afin de **démontrer que la durée d'utilisation du filtre pour un procédé de filtration stérile** donné et pour un fluide donné ne compromet pas les performances du filtre stérilisant ou la qualité du filtrat.
- iii. Documenter la durée d'utilisation maximale validée pour le filtre et mettre en œuvre **des dispositions afin de s'assurer que les filtres ne sont pas** utilisés au-delà de la durée maximale validée. Les enregistrements de ces dispositions doivent être conservés.
- iv. Mettre en place des dispositions afin de s'assurer que les filtres contaminés par les résidus de fluide ou d'agents de nettoyage, ou considérés comme défectueux de toute autre manière, soient retirés de l'utilisation.

FORMAGE/REPARTITION/SCELLAGE OU FORM/FILL/SEAL (FFS)

- 8.96 Les conditions applicables aux équipements FFS utilisés pour les produits stérilisés dans leur récipient final doivent être conformes aux exigences environnementales des paragraphes 8.3 et 8.4. Les conditions applicables aux équipements FFS utilisés dans la fabrication aseptique doivent être conformes aux exigences environnementales du paragraphe 8.10.
- 8.97 La contamination des films pour conditionnement primaire utilisés dans le procédé FFS doit **être réduite par des dispositions appropriées lors de la fabrication, de l'approvisionnement** et de la manipulation des composants. En raison de la criticité de ces films, des procédures doivent être mises en place pour s'assurer que les films fournis répondent aux spécifications définies et qu'ils sont de qualité appropriée, incluant selon les cas l'épaisseur et la résistance du matériau, la contamination microbiologique et particulaire, l'intégrité et l'impression. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines / pyrogènes des films et des composants associés doivent être définis et contrôlés dans le PQS et pris en considération dans la CCS.
- 8.98 Il convient d'accorder une attention particulière à la connaissance de l'équipement et à l'évaluation de son fonctionnement, incluant les opérations de réglage, de répartition, de scellage et de découpe, de manière à ce que les paramètres critiques du procédé soient compris, validés, surveillés et maîtrisés de manière appropriée.
- 8.99 Les gaz en contact avec le produit, par exemple ceux utilisés pour gonfler le récipient ou utilisés pour l'inertage, doivent être filtrés de manière appropriée, aussi près que possible du point d'utilisation. La qualité des gaz utilisés et l'efficacité des systèmes de filtration doivent être vérifiées périodiquement conformément aux paragraphes 6.18 et 6.19.
- 8.100 Les contrôles identifiés lors de la qualification du FFS doivent être conformes à la CCS. Les aspects à prendre en considération comprennent, sans toutefois s'y limiter :
- i. La détermination des limites de la zone critique.
 - ii. Le contrôle et la surveillance de l'environnement immédiat, à la fois de la machine et du local dans lequel elle est installée.
 - iii. Les exigences en termes d'habillement du personnel.

- iv. **Les tests d'intégrité des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration** (le cas échéant).
- v. La durée de la répartition du lot ou de la campagne.
- vi. La maîtrise des films pour conditionnement primaire, y compris les exigences relatives à leur décontamination ou leur stérilisation.
- vii. **Le nettoyage en place et la stérilisation en place de l'équipement si nécessaire.**
- viii. Le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).

8.101 Les paramètres critiques du procédé FFS doivent être déterminés pendant la qualification **de l'équipement et inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :**

- i. Les réglages permettant une uniformité dimensionnelle du conditionnement et une découpe selon des paramètres validés.
- ii. Le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de formage (y compris le préchauffage et le refroidissement), les temps et les pressions de formage, le cas échéant.
- iii. Le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de scellage, de **l'uniformité de la température de scellage sur l'ensemble de la soudure**, les temps et les pressions de scellage, le cas échéant.
- iv. La température du produit et la température de l'environnement immédiat.
- v. **Les contrôles spécifiques, par lot, de la résistance et de l'uniformité de scellage du conditionnement.**
- vi. **Les réglages du volume, de la vitesse et de l'uniformité du remplissage.**
- vii. Les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), embossage ou débossage afin de s'assurer que l'intégrité de l'unité n'est pas compromise.
- viii. **Les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité des contenants remplis** (voir paragraphe 8.22).

8.102 Des procédures appropriées pour la vérification, la surveillance et l'enregistrement des paramètres critiques du procédé FFS et du fonctionnement de l'équipement doivent être utilisées durant la production.

8.103 Des procédures opérationnelles doivent décrire les méthodologies de détection et de correction des problèmes de formage et de scellage. Les unités rejetées ou les problèmes de scellage doivent être enregistrés et investigués.

8.104 Des procédures de maintenance appropriées doivent être établies en fonction du risque et **inclure des plans de maintenance et d'inspection des dispositifs critiques pour l'efficacité du**

scellage des unités. Tout problème identifié qui peut indiquer un potentiel problème de qualité du produit doit être enregistré et investigué.

SOUFFLAGE/REPARTITION/SCELLAGE OU BLOW/FILL/SEAL (BFS)

- 8.105 **L'équipement BFS utilisé pour la fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final** doit être installé dans un environnement de classe D au moins. Les conditions au point de remplissage doivent être conformes aux exigences environnementales des paragraphes 8.3 et 8.4.
- 8.106 Equipements BFS utilisé dans un procédé aseptique :
- i. Pour les équipements de type alternatif, la paraison est ouverte sur **l'environnement et, par conséquent, les zones où ont lieu l'extrusion de la paraison**, le formage et le scellage doivent répondre aux conditions de classe A au niveau des **zones critiques. L'environnement de répartition doit être conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en termes de limites microbiologiques et particulières à la fois au repos et en activité.**
 - ii. Pour les équipements de type rotatif, une fois formée, la paraison est généralement **isolée par rapport à l'environnement. L'environnement du remplissage dans la paraison doit être conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en termes de limites microbiologiques et particulières à la fois au repos et en activité.**
 - iii. **L'équipement doit être installé dans un environnement de classe C au moins**, à condition que les tenues requises pour la classe A/B soient utilisés. La surveillance microbiologique des opérateurs portant des tenues de classe A/B dans une zone de classe C doit être effectuée conformément aux principes de gestion de risques, et les limites et fréquences de surveillance appliquées doivent prendre en compte les activités réalisées par ces opérateurs.
- 8.107 **En raison de la production de particules issues de l'extrusion et de la découpe de polymère pendant les opérations ainsi que de la taille restreinte des zones critiques de répartition des équipements BFS, on ne s'attend pas à ce qu'une surveillance particulière en activité des équipements BFS soit effectuée.** Toutefois, des données doivent être disponibles pour démontrer que la **conception de l'équipement garantit que les zones critiques de l'environnement de répartition répondent aux conditions de classe A en activité.**
- 8.108 La surveillance microbiologique des procédés BFS doit être fondée sur la gestion des risques et conçue conformément à la section 9 de la présente annexe. Une surveillance microbiologique en activité doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques, y compris pendant le montage des équipements. Pour les équipements BFS de type rotatif, il est reconnu que la surveillance de la zone critique de répartition peut ne pas être possible.
- 8.109 **Le programme de contrôle et de surveillance de l'environnement doit tenir compte des parties mobiles et des flux d'air complexes générés par le procédé BFS conjugué à l'effet des hautes températures générées par ce même procédé (par exemple en utilisant des études de visualisation de l'écoulement de l'air et/ou d'autres études équivalentes).** Les programmes de surveillance de l'environnement doivent également tenir compte de facteurs tels que la

configuration des filtres à air, l'intégrité des filtres à air, l'intégrité des systèmes de refroidissement (voir paragraphe 6.21), la conception et la qualification des équipements.

- 8.110 **L'air ou les autres gaz qui entrent en contact avec les surfaces critiques du récipient pendant l'extrusion, la formation ou le scellage du récipient moulé doivent faire l'objet d'une filtration appropriée. La qualité du gaz utilisé et l'efficacité des systèmes de filtration des gaz doivent être vérifiées périodiquement conformément aux paragraphes 6.18 et 6.19.**
- 8.111 La contamination particulaire et microbiologique des granulés de polymère doit être évitée par une conception, une maîtrise et une maintenance appropriées des systèmes de stockage, **d'échantillonnage et de distribution** de ceux-ci.
- 8.112 **L'aptitude du système d'extrusion à fournir une assurance de stérilité appropriée pour le récipient moulé doit être maîtrisée et validée. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines/pyrogènes du polymère brut doivent être définis et contrôlés dans le PQS et pris en considération dans la CCS.**
- 8.113 **Les interventions nécessitant l'arrêt de la répartition et/ou de l'extrusion, du moulage et du scellage et, si nécessaire une re-stérilisation de la machine doivent être clairement définies et décrites dans la procédure de répartition, et incluses dans la simulation de procédé aseptique (APS) le cas échéant (voir paragraphes 9.34, 9.35 et 9.36).**
- 8.114 Les contrôles identifiés lors de la qualification du BFS doivent être conformes à la CCS du site. **Les aspects à prendre en considération comprennent, sans toutefois s'y limiter :**
- i. La détermination des limites de la zone critique.
 - ii. **Le contrôle et la surveillance de l'environnement, à la fois de la machine et du local dans lequel elle est installée.**
 - iii. Les exigences en termes d'habillement.
 - iv. **Les tests d'intégrité** des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration (le cas échéant).
 - v. La durée du lot ou de la campagne de répartition.
 - vi. Le contrôle du granulé de polymère, y compris les systèmes de distribution et les **températures critiques d'extrusion.**
 - vii. **Le nettoyage en place et la stérilisation en place de l'équipement si nécessaire.**
 - viii. Le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).
- 8.115 Les paramètres critiques du procédé BFS doivent être déterminés pendant la qualification **de l'équipement et inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :**
- i. Le nettoyage et/la stérilisation en place des canalisations de produit et des aiguilles de répartition (mandrins).

- ii. Le réglage, la maintenance et la surveillance des paramètres d'extrusion, incluant les réglages de la température, de la vitesse et de la tête d'extrusion régissant l'épaisseur de la paraison.
- iii. Le réglage, la maintenance et la surveillance des températures des moules, incluant la vitesse de refroidissement si cela est nécessaire pour la stabilité du produit.
- iv. La préparation et la stérilisation des composants auxiliaires ajoutés à l'unité moulée, par exemple les capuchons de récipient.
- v. Le contrôle de l'environnement, le nettoyage, la stérilisation et la surveillance des zones critiques d'extrusion, de transfert et de répartition, selon le cas.
- vi. Les contrôles spécifiques, par lot, de l'épaisseur de la paraison aux points critiques du récipient.
- vii. Les réglages des volumes, de la vitesse et de l'uniformité du remplissage.
- viii. Les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), embossage ou débossage afin de s'assurer que l'intégrité et la qualité de l'unité ne sont pas compromises.
- ix. Les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité à 100 % de tous les contenants remplis (voir paragraphe 8.22).
- x. Les réglages pour les couteaux ou les poinçons utilisés pour éliminer les déchets plastiques entourant les unités remplies (retrait flash).

8.116 Des procédures appropriées pour la vérification, la surveillance et l'enregistrement des paramètres critiques du procédé BFS et du fonctionnement de l'équipement doivent être utilisées pendant la production.

8.117 Les procédures opérationnelles doivent décrire les méthodologies de détection et de correction des problèmes de soufflage, de formage et de scellage. Les unités rejetées ou les problèmes d'étanchéité doivent être enregistrés et investigués.

8.118 Lorsque le procédé BFS comprend l'ajout de composants aux récipients moulés (par exemple, l'ajout de capuchons aux bouteilles de grand volume pour usage parentéral), ces composants doivent être décontaminés de manière appropriée et ajoutés au moyen d'un procédé maîtrisé en zone classée.

- i. Pour les procédés aseptiques, l'ajout de composants doit être effectué dans des conditions de classe A, afin d'assurer la stérilité des surfaces critiques, en utilisant des composants pré-stérilisés.
- ii. Pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la validation des procédés de stérilisation terminale doit garantir la stérilisation de toutes les zones critiques sur le circuit du produit entre le composant et le récipient moulé, y compris les zones qui ne sont pas mouillées pendant la stérilisation.

iii. Des procédures de contrôle doivent être établies et validées afin d'assurer l'efficacité du scellage des composants et des récipients moulés.

- 8.119 Des procédures de maintenance appropriées doivent être établies en fonction des risques **et inclure des plans de maintenance et d'inspection des éléments critiques pour le scellage, l'intégrité et la stérilité de l'unité.**
- 8.120 Les moules utilisés pour former les récipients sont considérés comme des équipements critiques et tout changement ou modification des moules doit entraîner une évaluation de **l'intégrité des récipients de produits finis et, lorsque l'évaluation l'indique, faire l'objet d'une validation.** Tout problème identifié qui peut indiquer un impact potentiel sur la qualité du produit doit être enregistré et investigué.

LYOPHILISATION

- 8.121 La lyophilisation est une étape critique du procédé et toutes les activités susceptibles **d'affecter la stérilité du produit ou du matériel** doivent être considérées comme des **extensions du traitement aseptique du produit stérilisé.** L'équipement de lyophilisation et les procédés associés doivent être conçus de manière à assurer le maintien de la stérilité du produit ou du matériel pendant la lyophilisation en empêchant la contamination microbiologique et particulaire entre la répartition du produit pour la lyophilisation et **l'achèvement du processus de lyophilisation.** Toutes les mesures de maîtrise en place doivent être déterminées par la CCS du site.
- 8.122 La stérilisation du lyophilisateur et du matériel associé (par exemple les plateaux, les cadres de support des flacons) doit être validée et la durée maximale entre le cycle de stérilisation **et l'utilisation doit être vérifiée de manière appropriée pendant l'APS (voir paragraphe 9.33).** Le lyophilisateur doit être stérilisé régulièrement, en fonction de la conception du système. Une nouvelle stérilisation doit être effectuée après une maintenance ou un nettoyage. Les lyophilisateurs stérilisés et le matériel associé doivent être protégés de toute contamination après stérilisation.
- 8.123 Les lyophilisateurs et les zones de transfert associés de chargement/déchargement des **produits doivent être conçus de manière à réduire autant que possible l'intervention de l'opérateur.** La fréquence de la stérilisation des lyophilisateurs doit être déterminée en fonction de la conception et des risques liés à la contamination du système pendant son utilisation. Les lyophilisateurs qui sont chargés ou déchargés manuellement sans séparation par une technologie barrière doivent être stérilisés avant chaque chargement. Pour les lyophilisateurs chargés et déchargés par des systèmes automatisés ou protégés par des technologies barrières fermées, la fréquence de stérilisation doit être justifiée et documentée dans le cadre de la CCS.
- 8.124 **L'intégrité du lyophilisateur doit être maintenue après la stérilisation et pendant la lyophilisation.** Le filtre utilisé pour maintenir l'intégrité du lyophilisateur doit être stérilisé avant chaque utilisation du système et les résultats du test d'intégrité doivent faire partie de la certification/libération du lot. La fréquence des tests d'intégrité ou de fuite de la chambre **doit être documentée et la fuite d'air maximale autorisée dans le lyophilisateur doit être spécifiée et vérifiée au début de chaque cycle.**
- 8.125 **Les plateaux de lyophilisation doivent être vérifiés régulièrement pour s'assurer qu'ils ne sont pas déformés ou endommagés.**

8.126 Les points à prendre en considération pour la conception du chargement (et du déchargement, lorsque le produit lyophilisé n'est pas scellé et est encore exposé), comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- i. Le schéma de chargement dans le lyophilisateur qui doit être spécifié et documenté.
- ii. Le transfert des récipients partiellement fermés vers le lyophilisateur qui doit être effectué à tout moment dans des conditions de classe A et traité de façon à réduire **l'intervention directe de l'opérateur. Des technologies telles que des systèmes de convoyeur ou des systèmes de transfert mobiles (par exemple des chariots de transfert à air filtré ou des postes de travail mobiles à flux d'air unidirectionnel)** doivent être utilisées pour assurer le maintien des conditions de transfert des récipients partiellement fermés. Alternativement, **lorsqu'ils ont fait l'objet de validation**, des plateaux fermés en classe A et non ré-ouverts dans la classe B peuvent être utilisés pour protéger les flacons partiellement bouchés (par exemple, des boîtes fermées de manière appropriée).
- iii. **Les flux d'air** ne doivent pas être affectés négativement par les dispositifs de transport et de ventilation de la zone de chargement.
- iv. Les récipients non scellés (tels que les flacons partiellement bouchés) doivent être maintenus dans des conditions de classe A et doivent normalement être séparés des opérateurs par une technologie barrière ou par toute autre mesure appropriée.
- v. **Lorsque l'insertion des bouchons n'est pas achevée avant l'ouverture de la chambre** du lyophilisateur, le produit déchargé du lyophilisateur doit rester dans des conditions de classe A pendant toute manipulation ultérieure.
- vi. Le matériel utilisé lors du chargement et du déchargement du lyophilisateur (par exemple plateaux, saches, dispositifs de placement ou pinces) doivent être stériles.

SYSTÈMES CLOS

8.127 L'utilisation de systèmes clos peut réduire le risque de contamination microbiologique, particulière ou chimique provenant de l'environnement adjacent. Les systèmes clos doivent toujours être conçus afin de réduire le besoin de manipulations manuelles et les risques associés.

8.128 Il est essentiel d'assurer la stérilité de toutes les surfaces du système clos, en contact avec le produit, utilisé dans le procédé aseptique. La conception et la sélection de tout système clos utilisé pour un procédé aseptique doit assurer le maintien de la stérilité. La connexion de matériels stériles (par exemples tubes/tuyaux) à la ligne de répartition stérilisée après le filtre stérilisant doit être conçue pour être raccordée de manière aseptique (par exemple à l'aide de dispositifs de connexion stérile intrinsèque).

8.129 Des mesures appropriées doivent être mises en place pour assurer l'intégrité des composants utilisés dans les connexions aseptiques. Les dispositions pour y parvenir doivent être déterminées et enregistrées dans la CCS. Des tests appropriés d'intégrité du système doivent être envisagés lorsqu'il existe un risque de compromettre la stérilité du produit. L'évaluation des fournisseurs doit inclure la collecte de données relatives aux modes de défaillance potentiels susceptibles d'entraîner une perte de stérilité du système.

8.130 L'environnement dans lequel les systèmes clos sont installés doit être basé sur leur conception et les procédés entrepris. Pour le procédé aseptique et lorsqu'il y a des risques que l'intégrité du système soit compromise, le système doit être installé en classe A. Si l'on peut démontrer que le système reste intègre à chaque utilisation (par exemple, par le biais de tests de pression et/ou de surveillance), une zone de classe inférieure peut alors être utilisée. Tout transfert entre les zones classées doit faire l'objet d'une évaluation approfondie (voir paragraphe 4.10). Si le système clos est ouvert (par exemple pour l'entretien d'une ligne de fabrication de vrac), cela doit être effectué dans une zone classée appropriée au produit (par exemple, la classe C pour les procédés de stérilisation terminale ou la classe A pour le procédé aseptique) ou faire l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection ultérieurs (et d'une stérilisation dans le cas de procédés aseptiques).

SYSTEMES A USAGE UNIQUE (SUS)

8.131 Les SUS sont des technologies utilisées dans la fabrication de produits stériles qui sont utilisés comme alternative aux équipements réutilisables. Les SUS peuvent être des composants individuels ou constitués de plusieurs composants tels que des poches, des filtres, des tubulures, des connecteurs, des vannes, des bouteilles de stockage et des capteurs. Les systèmes à usage unique doivent être conçus de façon à réduire les besoins de manipulation et la complexité des interventions manuelles.

8.132 Certains risques spécifiques sont associés aux SUS et doivent être évalués dans le cadre de la CCS. Ces risques comprennent, sans toutefois s'y limiter:

- i. Les interactions entre le produit et la surface en contact avec celui-ci (telles que l'adsorption, les relargables ou extractibles).
- ii. La nature fragile du système par rapport aux systèmes fixes réutilisables.
- iii. L'augmentation du nombre et de la complexité des opérations manuelles (y compris l'inspection et la manipulation du système) et des connexions effectuées.
- iv. La complexité de l'assemblage.
- v. La réalisation des tests d'intégrité avant et après utilisation pour les filtres stérilisants (voir point 8.87).
- vi. Le risque de trous et de fuites.
- vii. Le risque de compromettre le système au moment de l'ouverture de l'emballage extérieur.
- viii. Le risque de contamination par des particules.

8.133 Les procédés de stérilisation des SUS doivent être validés et démontrer l'absence d'impact négatif sur les performances du système.

8.134 L'évaluation des fournisseurs des SUS, incluant la stérilisation, est critique pour la sélection et l'utilisation de ces systèmes. Pour les SUS stériles, la vérification de l'assurance de stérilité doit être effectuée dans le cadre de la qualification du fournisseur et les preuves de la stérilisation de chaque unité doivent être vérifiées à réception.

- 8.135 L'adsorption et la réaction du produit avec toutes les surfaces de contact du SUS doivent être évaluées dans les conditions du procédé.
- 8.136 Les profils des extractibles et des relargables des SUS et tout impact sur la qualité du produit, en particulier lorsque le système est fabriqué à partir de matériaux à base de polymères, **doivent être évalués. Chaque composant doit faire l'objet d'une étude afin d'évaluer l'applicabilité du profil des extractibles. Pour les composants considérés comme présentant un risque élevé de relargage, y compris ceux qui peuvent absorber des matières durant le procédé ou ceux dont le temps de contact avec les matières est prolongé, une évaluation des études de profil des relargables, incluant les études de sécurité doit être considérée. Si l'on applique des simulations de procédé, celles-ci doivent refléter avec précision les dits procédés et être basées sur un rationnel scientifique.**
- 8.137 Les SUS doivent être conçus pour conserver leur intégrité tout au long du procédé dans les conditions opérationnelles prévues. Une attention particulière doit être accordée à **l'intégrité structurelle des composants à usage unique lorsque** ceux-ci peuvent être exposés à des conditions extrêmes (par exemple, des processus de congélation et de décongélation) pendant le procédé de routine ou le transport. Cela doit inclure la vérification que les dispositifs de connexion stérile intrinsèque (à la fois scellés thermiquement et mécaniquement) restent intègres dans ces conditions.
- 8.138 Il convient d'établir et de mettre en œuvre des critères d'acceptation pour les SUS correspondant aux risques ou à la criticité des produits et des procédés. A réception, chaque pièce doit être vérifiée pour s'assurer qu'elle a été fabriquée, transportée et livrée conformément aux spécifications approuvées. Une inspection visuelle de l'emballage extérieur (par exemple, l'aspect du carton extérieur, des sachets de produit), de l'impression des étiquettes et l'examen des documents joints (par exemple, certificat de conformité et preuve de stérilisation) doivent être réalisés et enregistrés avant utilisation.
- 8.139 Les opérations critiques de manipulation manuelle des SUS telles **que l'assemblage et les connexions** doivent être soumises à des contrôles appropriés et vérifiées pendant les APS.

9. SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DES PROCESSUS

GENERAL

- 9.1 Le programme de surveillance de l'environnement et des procédés du site fait partie de la CCS et sert à surveiller les moyens mis en place pour réduire le risque de contamination microbienne et particulaire. Il convient de noter que la fiabilité de chacun des éléments du système de surveillance (particules viables, particules totales et APS) pris de façon individuelle est limitée et ne doit pas être considérée comme un indicateur d'asepsie. **Lorsqu'ils sont considérés ensemble, les résultats aident à confirmer la fiabilité de la conception, de la validation et du fonctionnement du système qu'ils surveillent.**
- 9.2 Ce programme comprend généralement les éléments suivants :
- i. Surveillance de l'environnement — particules totales.
 - ii. Surveillance de l'environnement et du personnel — particules viables.
 - iii. Température, humidité relative et autres caractéristiques spécifiques.

iv. APS (procédé aseptique uniquement).

9.3 Les informations provenant de ces systèmes de surveillance doivent être utilisées lors de la certification / libération de lots, lors de l'évaluation périodique des procédés ou lors des investigations. Cela s'applique à la fois à la stérilisation terminale et aux procédés aseptiques, mais l'évaluation de la criticité peut varier selon le produit et le type de procédé.

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DES PROCÉDES

9.4 Un programme de surveillance de l'environnement doit être établi et documenté. Le programme de surveillance de l'environnement a pour objectif de :

i. Fournir l'assurance que les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre continuent de fournir un environnement de propreté appropriée, conformément aux exigences de conception et à la réglementation.

ii. Détecter efficacement les dépassements des limites environnementales déclenchant une investigation et évaluer les risques pour la qualité du produit.

Des évaluations des risques doivent être réalisées afin d'établir le programme complet de la surveillance de l'environnement, c'est-à-dire les points de prélèvements, la fréquence de la surveillance, les méthodes de surveillance et les conditions d'incubation (par exemple, temps, températures, conditions aérobies et/ou anaérobies).

Ces évaluations des risques doivent être réalisées sur la base d'une connaissance approfondie: du produit fini, du procédé, des installations, de l'équipement, de la criticité d'étapes spécifiques du processus, des opérations impactées, des données de surveillance obtenues lors de la qualification, des données de surveillance de routine et de la connaissance de la flore microbienne endogène de l'environnement.

L'analyse des risques doit inclure la détermination des emplacements critiques de surveillance, les endroits où la présence de microorganismes au cours du procédé (par exemple, la classe A, les zones de procédé aseptique et les zones de classe B qui sont directement à l'interface de la zone de classe A) peut avoir une incidence sur la qualité du produit. Il convient également d'inclure d'autres informations telles que les visualisations des écoulements de l'air.

Ces analyses des risques doivent être revues régulièrement afin de confirmer l'efficacité du programme de surveillance environnementale du site. Le programme de surveillance doit être examiné dans le contexte général des analyses de tendance et de la CCS du site.

9.5 La surveillance de routine des salles propres, des équipements ventilés par de l'air propre et du personnel doit être effectuée en activité à toutes les étapes critiques du procédé, y compris durant les activités de montage.

9.6 D'autres paramètres, tels que la température et l'humidité relative, doivent être contrôlés dans les plages qui correspondent aux exigences relatives au produit, au procédé et au personnel et qui participent au maintien des niveaux de propreté (par exemple, classe A ou B).

9.7 La surveillance de la classe A doit démontrer le maintien des conditions du procédé aseptique pendant les opérations critiques. Cette surveillance doit être effectuée aux emplacements présentant le risque le plus élevé de contamination des surfaces stériles de l'équipement, des contenants, des bouchons et du produit. La sélection des emplacements

de surveillance ainsi que l'orientation et le positionnement des dispositifs d'échantillonnage doivent être justifiés et appropriés pour obtenir des données fiables sur les zones critiques.

- 9.8 Les méthodes de prélèvement ne doivent pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.
- 9.9 **Des niveaux d'alerte et des limites d'action appropriés doivent être définis dans le cadre de la surveillance des résultats des particules viables ou totales. Les limites maximales d'action pour les particules totales sont décrites dans le tableau 5 et les limites maximales d'action pour les particules viables sont décrites dans le tableau 6. Toutefois, des limites d'action plus strictes peuvent être appliquées en fonction de la tendance des données, de la nature du processus ou selon ce qui est déterminé dans la CCS. Les niveaux d'alerte pour les particules viables ou totales doivent être établis sur la base des résultats des essais de qualification des salles propres et périodiquement examinés au regard des études de tendance.**
- 9.10 **Les niveaux d'alerte pour les différentes classes du site (A (particules totales uniquement), B, C et D) doivent être définis de telle sorte que des tendances inhabituelles (par exemple, nombre d'événements ou événements isolés indiquant une dégradation de la maîtrise de l'environnement) soient détectées et prises en compte.**
- 9.11 Les procédures de surveillance doivent définir la méthodologie pour réaliser une tendance. Les tendances doivent refléter, sans toutefois s'y limiter :
- i. L'augmentation du nombre de dépassements des limites d'action ou des niveaux d'alerte.
 - ii. Les dépassements consécutifs de niveaux d'alerte.
 - iii. Les dépassements réguliers mais isolés des limites d'action qui peuvent avoir une cause commune, (par exemple, dépassements individuels qui suivent toujours la maintenance préventive planifiée).
 - iv. Les changements du type de la flore microbienne, du nombre et de la prédominance d'organismes spécifiques. Une attention particulière doit être portée aux organismes retrouvés qui peuvent indiquer une perte de maîtrise, une détérioration de la propreté ou aux organismes qui peuvent être difficiles à maîtriser, tels que les microorganismes ou les moisissures sporulants.
- 9.12 La surveillance en opération des salles propres de classe C et D doit être effectuée sur la base des données recueillies au cours de la qualification et en routine afin de permettre une analyse efficace des tendances. Les niveaux d'alerte et les limites d'action dépendront de la nature des opérations effectuées. Les limites d'action peuvent être plus strictes que celles énumérées dans les tableaux 5 et 6.
- 9.13 **Si les limites d'action sont dépassées, des procédures opérationnelles doivent prévoir une investigation sur les causes racines, une évaluation de l'impact potentiel sur les produits (y compris les lots produits entre l'occurrence et sa notification) et l'exigence d'actions correctives et préventives. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, les procédures opérationnelles doivent prévoir une évaluation et un suivi, qui doit inclure une possible investigation et/ou des mesures correctives pour éviter toute nouvelle dégradation de l'environnement.**

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT — PARTICULES TOTALES

- 9.14 Un programme de surveillance des particules totales doit être établi afin d'obtenir des données permettant d'évaluer les risques potentiels de contamination et d'assurer le maintien de l'environnement dans un état qualifié pour les opérations stériles.
- 9.15 Les limites pour la surveillance environnementale de la concentration de particules en suspension dans l'air pour chaque zone classée sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance.

Classe	Limites maximales pour les particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites maximales pour les particules totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non définie ^(a)	29 300	Non définie ^(a)

^(a) Pour la classe D, les limites en activité ne sont pas définies. Le fabricant doit établir des limites en activité sur la base d'une évaluation des risques et des données de routine, le cas échéant.

Note 1 : Les limites maximales de particules indiquées dans le tableau pour l'état «au repos» doivent être atteintes après une courte période de récupération définie pendant la qualification (valeur guide inférieure à 20 minutes) après l'achèvement des opérations et sans la présence du personnel (voir paragraphe 4.29).

Note 2 : Le comptage occasionnel de macroparticules, en particulier $\geq 5 \mu\text{m}$, dans la classe A peut être considéré comme un comptage erroné en raison du bruit de fond électronique, des interférences lumineuses, de la perte de coïncidence, etc. Toutefois, le comptage consécutif ou régulier de faibles niveaux de macroparticules peut être révélateur d'une possible contamination et doit être investigué. De tels événements peuvent indiquer une défaillance précoce du système de traitement d'air de la salle, une défaillance de l'équipement, ou peuvent être indicateurs de mauvaises pratiques pendant le montage de l'équipement et le fonctionnement de routine.

- 9.16 Pour la classe A, la surveillance des particules doit être effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris le montage de l'équipement.
- 9.17 La zone de classe A doit être surveillée en continu (pour les particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) avec un débit d'échantillonnage approprié (au moins 28 litres (1 pi^3) par minute) de manière à capturer toutes les interventions, les événements transitoires et toute détérioration du système. Le système doit fréquemment établir une corrélation entre chaque résultat de l'échantillon individuel et les niveaux d'alerte ou les limites d'action à une fréquence telle que tout dépassement potentiel peut être identifié et traité dans les meilleurs délais. Des alarmes doivent être déclenchées si les niveaux d'alerte sont dépassés. Les procédures doivent définir les mesures à prendre en réponse aux alarmes, y compris la considération d'une surveillance microbienne supplémentaire.

- 9.18 Il est recommandé d'utiliser un système similaire pour la zone de classe B, bien que la fréquence d'échantillonnage puisse être réduite. La zone de classe B doit être surveillée à une telle fréquence et avec une taille d'échantillon telle que le programme puisse capter toute augmentation des niveaux de contamination et de détérioration du système. Si les niveaux d'alerte sont dépassés, des alarmes doivent être déclenchées.
- 9.19 La sélection du système de surveillance doit tenir compte de tout risque présenté par les matières utilisées pendant les opérations de fabrication (par exemple, ceux impliquant des organismes vivants, des produits en poudre ou des produits radiopharmaceutiques) susceptibles d'entraîner des risques biologiques, chimiques ou radiologiques.
- 9.20 Dans le cas où des contaminants sont présents en raison du procédé et pourraient potentiellement endommager le compteur de particules ou présenter un danger (par exemple, des organismes vivants, des produits en poudre ou des produits radioactifs), la fréquence et la stratégie employées doivent être de nature à garantir la classification environnementale avant et après l'exposition au risque. Une augmentation de la surveillance des particules viables doit être envisagée afin d'assurer un suivi complet du procédé. En outre, la surveillance doit être effectuée lors d'opérations de simulation. Ces opérations doivent être effectuées à intervalles appropriés. L'approche doit être définie dans la CCS.
- 9.21 La taille des échantillons de surveillance prélevés à l'aide de systèmes automatisés est en fonction généralement du débit d'échantillonnage du système utilisé. Il n'est pas nécessaire que le volume de l'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification des salles propres et des équipements ventilés par de l'air propre. Les volumes d'échantillons doivent être justifiés.

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DU PERSONNEL — PARTICULES VIABLES

- 9.22 Lorsque des opérations aseptiques sont effectuées, la surveillance microbienne doit être régulière à l'aide d'une combinaison de méthodes telles que des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air, des prélèvements de gants, de l'habillement et des surfaces (par exemple, écouvillonnages et géloses de contact). La méthode d'échantillonnage utilisée doit être justifiée dans la CCS et démontrer l'absence d'incidence préjudiciable sur les flux d'air des classes A et B. Les surfaces des salles propres et des équipements doivent être prélevées à la fin d'une opération.
- 9.23 Une surveillance des particules viables doit également être effectuée dans les salles propres lorsqu'il n'y a pas d'opérations de fabrication (par exemple, après désinfection, avant le début de la fabrication, à la fin du lot et après une période d'arrêt), et dans les locaux associés qui n'ont pas été utilisés, afin de détecter les incidents potentiels de contamination susceptibles d'affecter la maîtrise des salles propres. En cas d'incident, des points de prélèvements supplémentaires peuvent être utilisés pour vérifier l'efficacité d'une mesure corrective (par exemple, nettoyage et désinfection).
- 9.24 La surveillance des particules viables en classe A (par exemple, les prélèvements d'air ou les boîtes de Pétri) doit être effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris l'assemblage d'équipements (montage aseptique). Une approche similaire doit être envisagée pour les salles propres de classe B en fonction du risque d'impact sur le procédé aseptique. La surveillance doit être effectuée de telle façon que toutes les interventions, les événements transitoires et toute dégradation du système soient détectés et que tout risque causé par les opérations de surveillance soit évité.

- 9.25 Une analyse des risques doit déterminer les emplacements, le type et la fréquence de la surveillance du personnel en fonction des activités menées et de la proximité des zones critiques. La surveillance doit inclure le prélèvement du personnel à intervalles réguliers au cours du procédé. Le prélèvement du personnel doit être effectué de manière à ne pas compromettre le procédé. Une attention particulière doit être accordée à la surveillance du personnel après avoir participé à des interventions critiques (au minimum les gants, mais elle peut inclure également une surveillance de certaines **zones de la tenue d'habillement en fonction du procédé mis en œuvre**) et à **chaque sortie des salles propres** de classe B (gants et tenue). Lorsque la surveillance des gants est effectuée après des interventions critiques, **les gants testés doivent être remplacés avant la poursuite de l'activité**. Lorsqu'une surveillance des tenues est nécessaire après des interventions critiques, la tenue doit être remplacée avant toute autre activité dans les salles propres.
- 9.26 Il convient d'effectuer une surveillance microbienne du personnel dans les zones de classe A et B. Lorsque les opérations sont de nature manuelle (par exemple, préparation ou répartition aseptique), l'augmentation du risque doit conduire à mettre davantage l'accent sur la surveillance microbienne des tenues et être justifiée dans la CCS.
- 9.27 Lorsque la surveillance est régulièrement assurée par le personnel de production, celle-ci doit **faire l'objet d'un contrôle régulier de la part** du service qualité (voir également le paragraphe 8.19).
- 9.28 L'adoption de systèmes de surveillance alternatifs tels que des méthodes rapides doit être considérée par les fabricants afin d'accélérer la détection des incidents de contamination microbiologique et de réduire le risque pour le produit. Ces méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées peuvent être adoptées une fois que la validation a démontré leur équivalence ou leur supériorité par rapport aux méthodes établies.
- 9.29 Les méthodes et le matériel d'échantillonnage utilisés doivent être totalement maîtrisés et des procédures doivent être en place pour assurer le bon fonctionnement et l'interprétation des résultats obtenus. Des données démontrant l'efficacité du recouvrement des méthodes d'échantillonnage choisies doivent être disponibles.
- 9.30 Les limites d'action pour la contamination par des particules viables sont indiquées dans le tableau 6

Tableau 6 : **Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables**

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diam. 90 mm) UFC/4 heures ^(a)	Géloses de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque ^(b)	Empreintes de gants, Y compris 5 doigts sur chaque main UFC/gant
A	Absence de croissance ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

^(a) - Les boîtes de Pétri doivent être exposées dans les zones de classe A et B pendant toute la durée des opérations (y compris le montage de l'équipement) et remplacées, tel que requis, après un

maximum de 4 heures (le temps d'exposition doit être basé sur une validation incluant des études de recouvrement et ne doit pas avoir d'effet négatif sur la performance du milieu utilisé).

- Pour les zones de classe C et D, le temps d'exposition (avec un maximum de 4 heures) et sa fréquence doivent être basés sur la gestion des risques.
- Les boîtes de Pétri individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

- (b) Les limites maximales pour les géloses de contact s'appliquent aux surfaces de l'équipement, au local et à la tenue dans les zones de classe A et B. La surveillance en routine des tenues n'est normalement pas requise pour les classes C et D. Celle-ci doit être considérée en fonction de leur utilisation.
- (c) Il convient de noter que pour la classe A, toute croissance doit donner lieu à une investigation.

Note 1 : Il convient de noter que les types de méthodes de surveillance énumérés dans le tableau ci-dessus sont des exemples et que d'autres méthodes peuvent être utilisées à condition qu'elles répondent à l'objectif de fournir les informations sur l'ensemble du processus critique où le produit peut être contaminé (par exemple, configuration de la ligne aseptique, procédé aseptique, répartition et chargement du lyophilisateur).

Note 2 : Des limites exprimées en UFC sont appliquées tout au long du document. Si des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées qui expriment des résultats différemment, le fabricant doit justifier scientifiquement les limites appliquées et, dans la mesure du possible, les corrélérer avec les unités UFC.

- 9.31 Les microorganismes détectés dans les zones de classe A et B doivent être identifiés au niveau de l'espèce. L'impact potentiel de ces microorganismes sur la qualité des produits (pour chaque lot concerné) et sur l'état de maîtrise général doit être évalué. Il convient également de considérer l'identification des microorganismes détectés dans les zones de classe C et D (par exemple lorsque les limites d'action ou les niveaux d'alerte sont dépassés) ou après l'isolement d'organismes qui peuvent indiquer une perte de maîtrise, une dégradation de la propreté ou qui peuvent être difficiles à maîtriser, comme les microorganismes et les moisissures sporulants. Cette identification doit être réalisée à une fréquence suffisante pour maintenir une vue globale de la flore endogène de ces zones.

SIMULATION DE PROCÉDÉ ASEPTIQUE (APS) (ÉGALEMENT CONNU SOUS LE NOM DE REPARTITION DE MILIEU DE CULTURE)

- 9.32 La vérification périodique de l'efficacité des dispositions en place pour la maîtrise des procédés aseptiques doit comprendre une simulation de procédé aseptique utilisant un milieu nutritif stérile et/ou un substitut à la place du produit. L'APS ne doit pas être considérée comme le principal moyen de valider le procédé aseptique dans toutes ses composantes. L'efficacité du procédé aseptique doit être déterminée par la conception du procédé, le respect du système qualité pharmaceutique, la maîtrise du procédé, la formation et l'évaluation des données de surveillance. Le choix d'un milieu nutritif approprié et/ou d'un substitut doit être réalisé en se basant sur la capacité du milieu et/ou du substitut à imiter les caractéristiques physiques du produit considérés comme présentant un risque pour la stérilité du produit au cours du procédé aseptique. Lorsque des étapes du procédé peuvent avoir une incidence indirecte sur la viabilité de toute contamination microbienne introduite (par exemple les formulations aseptiques telles que les semi-solides, les poudres, les matières solides, les microsphères, les liposomes ou autres où le produit est refroidi, chauffé ou lyophilisé), des processus alternatifs aussi représentatifs que possibles des opérations doivent être mis au point. Lorsque des produits de substitution, tels que des tampons, sont

utilisés dans certaines parties de l'APS, le produit de substitution ne doit pas inhiber la croissance d'une potentielle contamination.

9.33 L'APS doit imiter aussi étroitement que possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclure toutes les étapes critiques de fabrication, en particulier:

- i. L'APS doit évaluer toutes les opérations aseptiques effectuées après les cycles de stérilisation et de décontamination des équipements utilisés dans le procédé jusqu'au stade où le contenant est scellé.
- ii. Pour les formulations non filtrables, toute étape aseptique supplémentaire doit être évaluée.
- iii. Lorsque la fabrication aseptique est effectuée sous atmosphère inerte, le gaz inerte doit être substitué par de l'air dans la simulation de procédé, à moins qu'une simulation anaérobie ne soit visée.
- iv. Les procédés nécessitant l'ajout de poudres stériles doivent utiliser un produit de substitution acceptable dans les mêmes contenants que ceux utilisés pour le procédé faisant l'objet de l'évaluation.
- v. Les simulations réalisées séparément, d'opérations individuelles distinctes (par exemple, les procédés impliquant séchage, mélange, mouture, subdivision d'une poudre stérile) doivent être évitées. Toute mise en œuvre de simulations individuelles doit être étayée par une justification documentée et garantir que la somme totale des simulations individuelles permet de couvrir intégralement l'ensemble des procédés.
- vi. La procédure de simulation de procédé pour les produits lyophilisés doit représenter l'ensemble des étapes du procédé aseptique, incluant la répartition, le transfert, le chargement, une durée représentative du séjour dans la chambre du lyophilisateur, le déchargement et le scellage dans des conditions spécifiées, documentées et justifiées comme représentant les paramètres opérationnels les plus défavorables.
- vii. La simulation du procédé de lyophilisation doit imiter tous les aspects du processus, à l'exception de ceux qui peuvent affecter la viabilité ou le recouvrement des contaminants. Par exemple, l'ébullition ou la congélation effective de la solution doit être évitée. Les facteurs à prendre en compte pour déterminer la conception de l'APS comprennent, lorsque cela est applicable :
 - L'utilisation de l'air pour casser le vide au lieu de l'azote ou autres gaz.
 - L'intervalle maximal entre la stérilisation du lyophilisateur et son utilisation.
 - L'intervalle maximal entre la filtration et la lyophilisation.
 - Les aspects quantitatifs les plus défavorables du processus, par exemple en chargeant le plus grand nombre de plateaux, en reproduisant la plus longue durée de chargement où la chambre est ouverte sur l'environnement.

- 9.34 L'APS doit prendre en compte diverses manipulations et interventions aseptiques pouvant survenir au cours de la production normale ainsi que les situations les plus défavorables, et tenir compte des éléments suivants :
- i. Les interventions inhérentes et correctives, représentatives du procédé de routine **doivent être effectuées d'une manière et à une fréquence similaires à celles du procédé aseptique de routine.**
 - ii. **L'inclusion et la fréquence des interventions dans l'APS doivent être fondées sur les risques identifiés pour la stérilité du produit.**
- 9.35 L'APS ne doit pas être utilisée pour justifier des pratiques qui présentent des risques de contamination non nécessaires.
- 9.36 Lors de l'élaboration du plan d'APS, les éléments ci-après doivent être considérés :
- i. **L'identification des conditions les plus défavorables couvrant des variables pertinentes, telles que la taille du contenant et la vitesse de la ligne, et leur impact sur le procédé. Les variables sélectionnées doivent être justifiées.**
 - ii. **La détermination des combinaisons contenant/fermeture représentatives à utiliser pour la validation. L'approche par la méthode des extrêmes ou matricielle peut être envisagée pour la validation d'une même combinaison contenant/fermeture pour différents produits lorsque l'équivalence de procédé est scientifiquement justifiée.**
 - iii. **La durée maximale autorisée d'exposition du produit stérile et des équipements durant le processus aseptique.**
 - iv. **Le volume rempli par contenant, qui doit être suffisant pour s'assurer que le milieu nutritif entre en contact avec toutes les surfaces des équipements et composants susceptibles de contaminer directement le produit stérile. Le volume utilisé doit fournir un espace libre suffisant pour permettre une croissance microbienne potentielle et garantir que la turbidité peut être détectée lors de l'inspection.**
 - v. **La substitution par l'air de tout gaz inerte utilisé dans le procédé de fabrication aseptique de routine est requise, à moins que la simulation anaérobie ne soit ciblée. Dans ces conditions, l'inclusion de simulations anaérobies occasionnelles dans le cadre de la stratégie globale de validation doit être considérée (voir 9.33, point iii).**
 - vi. **Les milieux nutritifs sélectionnés doivent permettre la croissance d'un groupe désigné de microorganismes de référence tel que décrit par la pharmacopée européenne en vigueur et de germes dûment représentatifs de la flore endogène locale.**
 - vii. **La méthode de détection de la contamination microbienne doit être scientifiquement justifiée pour garantir une détection fiable de celle-ci.**
 - viii. **La simulation du procédé doit être d'une durée suffisante pour en éprouver les conditions, les opérateurs qui réalisent les interventions, les changements d'équipes et la capacité de l'environnement de production à fournir les conditions appropriées pour la fabrication d'un produit stérile.**

- ix. Lorsque le fabricant opère avec des équipes différentes ou prolongées, l'APS doit être conçue de manière à prendre en compte les facteurs spécifiques de ces équipes considérés comme présentant un risque pour la stérilité du produit, par exemple la durée maximale pendant laquelle un opérateur peut être présent dans la salle propre.
- x. La simulation des interruptions normales de production aseptique lorsque le processus est à l'arrêt (par exemple changement d'équipes, réalimentation des distributeurs, introduction d'équipements supplémentaires).
- xi. La garantie que la surveillance de l'environnement est effectuée tel que requis pour la production de routine et pendant toute la durée de la simulation du procédé.
- xii. Lorsque des fabrications en campagne ont lieu, dans le cas par exemple de l'utilisation de technologies barrières ou dans la fabrication de substances actives stériles, l'établissement doit concevoir et réaliser la simulation du procédé de manière à simuler les risques associés avec le début et la fin de la campagne et démontrer que la durée de la campagne ne présente aucun risque.
- xiii. La réalisation de l'APS « en fin de production ou de campagne » peut être utilisée à des fins d'assurance complémentaire ou d'investigation; toutefois, leur utilisation doit être justifiée dans la CCS et ne doit pas remplacer l'APS de routine. Si elle est utilisée, il convient de démontrer que tout produit résiduel n'a pas d'incidence négative sur le développement d'une contamination microbienne potentielle.

9.37 Pour les substances actives stériles, la taille de lot doit être suffisamment grande pour représenter l'opération de routine, simuler les interventions opérationnelles correspondant au pire des cas et couvrir toutes les surfaces susceptibles d'entrer en contact avec le produit stérile. En outre, toutes les matières utilisées dans le cadre de la simulation (substituts ou milieu de culture) doivent être soumises à une évaluation microbienne. Les matières utilisées dans le cadre des simulations doivent être appropriées pour satisfaire à l'évaluation du procédé simulé et ne doivent pas compromettre le développement des microorganismes.

9.38 L'APS doit être effectuée dans le cadre de la validation initiale, avec au moins trois essais de simulation conformes consécutifs couvrant toutes les équipes que le procédé aseptique est susceptible de comprendre et après toute modification significative des opérations, équipements, installations ou systèmes associés qui ont été déterminés comme pouvant avoir un impact sur l'assurance de stérilité du produit (par exemple, modification du système de traitement d'air, des équipements, changements apportés au procédé, changement du nombre d'équipes et/ou de personnes, arrêt majeur des installations). Normalement, l'APS (revalidation périodique) doit être répétée deux fois par an (environ tous les six mois) pour chaque procédé aseptique, chaque ligne de répartition et chaque équipe. Chaque opérateur doit participer à au moins une APS conforme chaque année. Il convient d'envisager la réalisation d'une APS après le dernier lot et avant un arrêt des installations, avant de longues périodes d'inactivité ou avant le déplacement ou le démantèlement d'une ligne.

9.39 En cas d'opération manuelle (par exemple, mélange ou répartition aseptique), chaque type de contenant, de dispositif de fermeture de contenant et de train d'équipement doit être initialement validé avec chaque opérateur participant à au moins 3 APS consécutives conformes et revalidé avec une APS conforme environ tous les six mois pour chaque

opérateur. La taille du lot de l'APS doit simuler celle utilisée pour le procédé de fabrication aseptique de routine.

- 9.40 Le nombre d'unités traitées (réparties) pour l'APS doit être suffisant pour simuler effectivement toutes les activités qui sont représentatives du procédé de fabrication aseptique. La justification du nombre d'unités à répartir doit être clairement considérée dans la CCS. Généralement, un minimum de 5000 à 10000 unités est réparti. Pour les lots de petite taille (par exemple ceux de moins de 5 000 unités), le nombre d'unités pour l'APS doit être au moins égal à la taille du lot de production.
- 9.41 Les unités réparties au cours de l'APS doivent être agitées, mises en rotation ou inversées avant incubation afin d'assurer le contact du milieu avec toutes les surfaces internes du contenant. Toutes les unités intègres de l'APS doivent être incubées et évaluées, y compris les unités présentant des défauts cosmétiques ou celles ayant fait l'objet de contrôles en cours non destructifs. Si des unités sont rejetées au cours de la simulation de procédé et non incubées, celles-ci doivent être comparables aux unités rejetées au cours d'une répartition de routine, et seulement si des procédures précisent clairement que les unités doivent être éliminées dans les mêmes circonstances (c'est-à-dire le type d'intervention, l'emplacement sur la ligne et le nombre spécifique d'unités éliminées). En aucun cas, il ne faut enlever plus d'unités lors d'une intervention réalisée au cours de la répartition du milieu nutritif que ce qui serait éliminée lors d'une phase de production. Ceci peut par exemple inclure celles qui doivent être éliminées après le processus de montage ou à la suite d'un type d'intervention spécifique durant la production de routine. Néanmoins, et afin d'avoir une compréhension complète du procédé et d'évaluer les risques inhérents au montage ou au vide de ligne, ces dernières unités devraient typiquement être incubées séparément et ne devraient pas nécessairement être incluses dans les critères d'acceptation de l'APS.
- 9.42 Lorsque les procédés incluent des matières qui entrent en contact avec les surfaces destinées à être en contact avec le produit, mais qui sont ensuite rejetées (par exemple, les purges de produit), ces matières doivent être remplacées en utilisant des milieux nutritifs qui seront incubés dans le cadre de l'APS, à moins qu'il ne puisse être clairement démontré que ces rejets n'auraient pas d'incidence sur la stérilité du produit.
- 9.43 Les unités réparties de l'APS doivent être incubées dans un contenant transparent pour assurer la détection visuelle d'une croissance microbienne. Lorsque le contenant du produit n'est pas transparent (par exemple, verre ambré, plastique opaque), des contenants transparents de configuration identique peuvent se substituer pour faciliter la détection de la contamination. Lorsqu'un contenant transparent de configuration identique ne peut pas se substituer, une méthode appropriée en vue de la détection d'une croissance microbienne doit être développée et validée. Les microorganismes isolés d'unités contaminées doivent être identifiés au niveau de l'espèce lorsque cela est réalisable, afin d'aider à déterminer la source probable du contaminant.
- 9.44 Les unités réparties de l'APS doivent être incubées sans délai inutile afin d'obtenir les meilleures conditions possibles de développement d'une potentielle contamination. Les conditions d'incubation et la durée doivent être scientifiquement justifiées et validées pour fournir un niveau approprié de sensibilité de détection de la contamination microbienne.

9.45 Au terme de l'incubation :

- i. Les unités réparties de l'APS doivent être inspectées par du personnel dûment formé et qualifié pour la détection de contamination microbiologique. L'inspection doit être effectuée dans des conditions qui facilitent l'identification de toute contamination microbienne.
- ii. Les échantillons des unités réparties doivent faire l'objet d'un contrôle positif par inoculation avec une gamme appropriée d'organismes de référence et de germes dûment représentatifs de la flore endogène locale.

9.46 Le résultat attendu doit être l'absence de croissance. Toute unité contaminée entraîne une APS non conforme et les mesures suivantes doivent être prises:

- i. Une investigation visant à déterminer la ou les causes racines les plus probables.
- ii. La détermination et la mise en œuvre de mesures correctives appropriées.
- iii. Un nombre suffisant d'APS consécutives et conformes (normalement un minimum de 3) doivent être effectuées afin de démontrer que le niveau de maîtrise attendu du procédé a été restauré et est de nouveau sous contrôle.
- iv. Une revue minutieuse de tous les documents appropriés relatifs à la production stérile aseptique depuis la dernière APS conforme.
 - a) Le résultat de l'examen doit inclure une évaluation des risques potentiels de défaut de stérilité dans les lots fabriqués depuis la dernière APS conforme.
 - b) Tous les autres lots non encore libérés sur le marché doivent être inclus dans le périmètre de l'investigation. Toute décision relative à leur libération doit tenir compte des résultats de l'investigation.
- v. Tous les produits qui ont été fabriqués sur une ligne après une APS non conforme doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce qu'une résolution satisfaisante de cet échec ait eu lieu.
- vi. Lorsque l'investigation visant à déterminer les causes racines indique que la défaillance était liée à l'activité d'un opérateur, des actions visant à limiter les activités de celui-ci doivent être prises jusqu'à ce qu'il soit reformé et requalifié.
- vii. La production ne doit reprendre qu'après la réalisation d'une revalidation conforme.

9.47 Tous les exercices d'APS doivent être intégralement documentés et inclure une réconciliation des unités produites (par exemple, les unités réparties, incubées et non incubées). La justification des unités réparties et non incubées doit être incluse dans la documentation. Toutes les interventions effectuées au cours de l'APS doivent être enregistrées, y compris l'heure de début et de fin de chaque intervention et la personne concernée. Toutes les données de surveillance microbienne ainsi que d'autres données d'analyse doivent être enregistrées dans le dossier de lot de l'APS.

9.48 Un exercice d'APS doit être annulé uniquement dans des circonstances équivalentes à celles qui sont prévues dans les procédures écrites portant sur les lots commerciaux. Une enquête doit être documentée dans de tels cas.

9.49 Un procédé aseptique doit faire l'objet d'une répétition de la validation initiale lorsque:

- i. Le procédé en question n'a pas été exécuté pendant une période prolongée.
- ii. Un changement de procédé, d'équipement, de procédures ou d'environnement pouvant potentiellement affecter le procédé aseptique ou un ajout de nouveaux contenants primaires ou d'une nouvelle combinaison contenant/fermeture.

10. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (CQ)

- 10.1 L'établissement doit disposer de personnel ayant une formation appropriée et une expérience en microbiologie, en assurance de stérilité et en connaissance des procédés afin d'apporter un support à la conception des activités de fabrication, au système de surveillance de l'environnement et à toute enquête évaluant l'incidence d'événements microbiologiques pour la sécurité du produit stérile.
- 10.2 Les spécifications relatives aux matières premières, aux composants et aux produits doivent définir des limites microbiennes, particulaires et endotoxines/pyrogènes lorsque la surveillance et/ou la CCS l'indiquent.
- 10.3 La détermination de la biocharge doit être effectuée sur chaque lot, à la fois pour les produits répartis aseptiquement et pour les produits stérilisés dans leur récipient final, et les résultats doivent faire partie intégrante de la revue finale du dossier de lot. Des limites pour la biocharge doivent être déterminées immédiatement avant le filtre de stérilisation finale ou le procédé de stérilisation terminale, qui sont liées à l'efficacité de la méthode à utiliser. Des échantillons doivent être prélevés pour être représentatifs du scénario le plus défavorable (par exemple, à la fin du temps de stockage). Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées «surdestruction» sont définis pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la biocharge doit être surveillée à intervalles réguliers appropriés.
- 10.4 Pour les produits faisant l'objet d'une libération paramétrique, un programme de surveillance de la biocharge des produits répartis, avant de lancer le cycle de stérilisation, doit être développé et la détermination de la biocharge doit être réalisée pour chaque lot. Les emplacements définis en vue de l'échantillonnage des unités réparties avant la stérilisation doivent être fondés sur les scénarios les plus défavorables et être représentatifs du lot. Tous les microorganismes trouvés au cours des analyses de la biocharge doivent être identifiés et leur impact sur l'efficacité du procédé de stérilisation doit être évalué. Lorsque cela est approprié, le niveau d'endotoxines/pyrogènes doit être surveillé.
- 10.5 L'essai de stérilité appliqué au produit fini ne doit être considéré que comme le dernier d'une série de mesures permettant la maîtrise des paramètres critiques par lesquels la stérilité est assurée. Il ne peut pas être utilisé pour assurer la stérilité d'un produit qui ne répond pas aux critères de conception, ainsi qu'à ceux définis dans les procédures ou lors de la validation. L'essai de stérilité doit être validé pour le produit concerné.
- 10.6 L'essai de stérilité doit être effectué dans des conditions aseptiques. Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais doivent notamment inclure des échantillons prélevés sur des parties du lot considérées comme les plus exposées à un risque de contamination, par exemple :

- i. Pour les produits qui ont été répartis de manière aseptique, les échantillons doivent inclure des contenants répartis au début et à la fin du lot. Des échantillons **supplémentaires, par exemple prélevés à la suite d'interventions critiques, doivent être considérés en fonction du risque.**
- ii. Pour les produits qui ont été stérilisés à la chaleur dans leur récipient final, les échantillons prélevés doivent être représentatifs des endroits les plus défavorables (par exemple, la partie potentiellement la plus froide ou la plus lente à chauffer de chaque charge).
- iii. Pour les produits lyophilisés, des échantillons prélevés à partir des différentes charges de lyophilisation.

Note : Lorsque le procédé de fabrication donne lieu à des sous-lots (par exemple pour les produits stérilisés dans leur récipient final), des échantillons de chaque sous-lot doivent être prélevés et faire **l'objet d'un test de stérilité. La réalisation d'autres tests prévus pour le produit fini doit également être considérée.**

- 10.7 **Pour certains produits, il peut ne pas être possible d'obtenir un résultat de l'essai de stérilité avant la libération, car la durée de vie du produit est trop courte pour permettre la réalisation d'un essai de stérilité. Dans ces cas, des considérations additionnelles de la conception du procédé et une surveillance additionnelle et/ou des méthodes d'analyse alternatives requises pour réduire les risques identifiés doivent être évaluées et documentées.**
- 10.8 **Tout procédé (par exemple peroxyde d'hydrogène vaporisé, Ultra-Violet) utilisé pour décontaminer les surfaces externes des échantillons pour l'essai de stérilité ne doit pas avoir d'incidence négative sur la sensibilité de l'essai ou sur la fiabilité de l'échantillon.**
- 10.9 **Les milieux de culture utilisés pour l'analyse du produit doivent faire l'objet d'un contrôle de leur qualité selon la pharmacopée européenne en vigueur avant utilisation. La fertilité des milieux utilisés pour la surveillance de l'environnement et l'APS doit être testée avant utilisation, à l'aide d'un groupe de microorganismes de référence scientifiquement justifié et comprenant des germes dûment représentatifs de la flore endogène locale. Les tests de contrôle de la qualité des milieux nutritifs doivent normalement être effectués par l'utilisateur final. Tout recours à des analyses externalisées ou aux certificats des analyses communiqués par les fournisseurs doit être justifié et les conditions de transport et d'expédition doivent être soigneusement prises en considération dans ce cas.**
- 10.10 Les données de surveillance environnementale et les données relatives aux tendances générées pour les zones classées doivent être examinées dans le cadre de la certification/libération des lots de produits. Une procédure écrite doit décrire les mesures à prendre **lorsque les données provenant de la surveillance de l'environnement sont hors tendance ou dépassent les limites établies.** Pour les produits dont la durée de vie est courte, les données environnementales couvrant la période de fabrication peuvent ne pas être disponibles. **Dans ce dernier cas, l'évaluation de la conformité doit inclure un examen des données disponibles les plus récentes.** Les fabricants de ces produits doivent envisager **l'utilisation de méthodes rapides/alternatives.**
- 10.11 Lorsque des méthodes de surveillance microbiennes rapides et automatisées sont utilisées en vue de la fabrication, ces méthodes doivent être validées pour le/les produits ou procédés concernés.

11. GLOSSAIRE ET ACRONYMES

Agent sporicide

Agent qui détruit les spores bactériennes et fongiques lorsqu'il est utilisé en concentration suffisante pendant un temps de contact spécifié. Il est attendu qu'il détruise tous les microorganismes végétatifs.

Air primaire

Se réfère à l'air filtré qui n'a pas été interrompu (avec le risque d'une contamination avant d'atteindre la zone critique), avant d'entrer en contact avec le produit exposé ou les surfaces exposées qui seront en contact avec le produit.

Alimentation en air de classe A

Air qui traverse un filtre qualifié pour produire de l'air permettant d'atteindre de manière complète le niveau particulaire de la classe A dans la zone prévue mais où il n'est pas requis une surveillance continue du niveau particulaire ou d'atteindre les spécifications de la classe A pour les particules viables. Cette alimentation est spécifiquement utilisée pour la protection des flacons entièrement bouchés lorsque la capsule n'a pas encore été sertie.

Asepsie

Une situation de maîtrise atteinte par l'utilisation d'une zone de classe A et la réalisation d'activités d'une manière qui empêche la contamination microbienne du produit stérile exposé.

Barrière

Une cloison physique qui offre une protection de la zone où sont réalisés les procédés aseptiques (généralement de classe A) en la séparant de l'environnement avoisinant. Ces systèmes utilisent fréquemment en partie ou en totalité les technologies barrières connues sous le nom de « RABS » ou isolateurs.

Biocharge

Nombre total de microorganismes associés à un élément spécifique, tel que le personnel, les environnements de fabrication (air et surfaces), les équipements, les articles de conditionnement, les matières premières (y compris l'eau), les intermédiaires ou les produits finis.

Bio-décontamination

Processus qui élimine les microorganismes viables par l'utilisation de sporicide chimique.

Bras mort

Longueur de tuyau dépourvu de circulation (où le fluide peut rester statique) qui est supérieure à 3 fois le diamètre interne du tuyau.

Classification des salles propres

Méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification, pour une salle propre ou un équipement ventilé par de l'air propre, en mesurant la concentration totale de particules.

Contamination

L'introduction non désirée d'impuretés de nature microbiologique (quantité et type de microorganismes), pyrogènes ou de particules inertes étrangères dans ou sur une matière première, un produit intermédiaire, une substance active ou un produit médicamenteux pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport, susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité du produit.

Décontamination

Processus global d'élimination ou de réduction de tout contaminant (chimiques, déchets, résidus ou microorganismes) d'une zone, d'un objet ou d'une personne. La méthode de décontamination utilisée (par exemple, nettoyage, désinfection, stérilisation) doit être choisie et validée afin d'atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de l'élément décontaminé (voir aussi Bio-décontamination).

Démantèlement

Lorsqu'un procédé, un équipement ou une salle propre sont arrêtés et qu'ils ne seront plus utilisés à nouveau.

Dépyrogénéation

Processus conçu pour éliminer ou inactiver des substances pyrogènes (par exemple, les endotoxines) jusqu'à un niveau minimal spécifié.

Désinfection

Processus par lequel la réduction du nombre de microorganismes est obtenue par l'action irréversible d'un produit sur leur structure ou leur métabolisme, à un niveau jugé approprié à un usage ou une finalité définie.

Dispositif de connexion stérile intrinsèque

Dispositif qui réduit le risque de contamination pendant le processus de connexion. L'étanchéité est obtenue de manière mécanique ou par fusion.

Endotoxine

Substance pyrogène (par exemple polysaccharide) présente dans la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif. Les endotoxines peuvent entraîner des réactions chez les patients recevant des injections allant de la fièvre au décès.

Extractibles

Entités chimiques qui migrent de la surface de l'équipement exposé à un solvant approprié dans des conditions extrêmes, durant le procédé, vers le produit ou la matière en cours de traitement.

Filtre à air de haute efficacité (HEPA)

Filtre de haute efficacité de rétention particulaire conformément à une norme internationale pertinente.

Filtre stérilisant

Filtre qui, une fois validé de manière appropriée, éliminera une charge microbienne définie d'un fluide ou d'un gaz produisant un effluent stérile. Habituellement, ces filtres ont une taille de pore égale ou inférieure à 0,22 µm.

Flux d'air turbulent

Ecoulement d'air qui n'est pas unidirectionnel. L'air turbulent dans la salle propre doit ventiler celle-ci à l'aide de flux mélangés et assurer ainsi le maintien d'une qualité acceptable de l'air.

Flux d'air unidirectionnel

Ecoulement d'air se déplaçant dans une seule direction, d'une manière robuste et uniforme, et à une vitesse suffisante, pour enlever de manière reproductible les particules de la zone critique de production ou de test.

Germes représentatifs de la flore endogène locale

Microorganismes représentatifs du site qui sont fréquemment récupérés lors de la surveillance de l'environnement dans les zones classées, en particulier les zones de classe A et B, la surveillance du personnel ou lors des essais non conformes de stérilité.

Indicateurs biologiques (IB)

Une population de microorganismes inoculés sur un milieu approprié (par exemple solution, récipient ou dispositifs clos) et placé dans un stérilisateur, au sein d'une charge ou à un endroit donné d'une pièce pour déterminer l'efficacité du cycle de stérilisation ou de désinfection d'un procédé physique ou chimique. Le microorganisme de référence est sélectionné et validé en fonction de sa résistance au procédé prévu. La valeur D du lot reçu, le dénombrement et la pureté définissent la qualité de l'IB.

Isolateur

Enceinte pouvant faire l'objet d'une bio-décontamination interne reproductible, disposant d'une zone de travail satisfaisant aux conditions de classe A et qui assure l'isolement continu de l'environnement externe et ce, sans compromettre sa partie interne (par exemple, l'air des salles propres environnantes et le personnel). Il existe deux grands types d'isolateurs :

I. **isolateurs clos** : **Enceinte qui exclut la contamination de l'intérieur de l'isolateur en effectuant le transfert de matières, composants ou produits par connexion aseptique à un équipement auxiliaire plutôt que par l'utilisation d'ouvertures donnant sur la zone environnante. Les enceintes restent hermétiquement fermées tout au long des opérations.**

II. **Isolateurs ouverts** : **Enceinte conçue pour permettre l'entrée et/ou la sortie continue ou semi-continue de matières, composants ou produits pendant les opérations à travers une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (par exemple en utilisant une surpression continue) pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur.**

Intervention corrective

Intervention qui est effectuée pour corriger ou ajuster un procédé aseptique au cours de son exécution. Celle-ci peut ne pas se produire à une fréquence définie dans le procédé aseptique de routine. Parmi les exemples, on peut citer l'élimination de composants bloqués, l'arrêt des fuites, le réglage de capteurs ou le remplacement des composants de l'équipement.

Intervention critique

Intervention (corrective ou inhérente) dans la zone critique.

Intervention inhérente

Intervention qui fait partie intégrante du procédé aseptique et qui est nécessaire au montage, aux opérations de routine et/ou à la surveillance (par exemple, assemblage aseptique, réapprovisionnement en contenants, échantillonnage environnemental). Les interventions inhérentes sont requises par des procédures ou des instructions de travail dans le cadre du procédé.

Limite d'action

Une limite pertinente établie (par exemple, des limites de particules viables ou totales) qui, lorsqu'elle est dépassée, doit déclencher une investigation appropriée et des mesures correctives fondées sur le résultat de l'investigation.

Lyophilisation

Procédé de séchage physico-chimique conçu pour éliminer les solvants, par sublimation, des systèmes aqueux ou non aqueux, principalement pour assurer la stabilité du produit. La lyophilisation est synonyme de congélation-sublimation.

Matière première

Toute substance utilisée dans la production d'un produit stérile, y compris celle qui ne subsiste pas dans le produit fini.

Nettoyage

Processus permettant d'éliminer la contamination, par exemple les résidus de produits ou de désinfectants.

Niveau d'alerte

Un niveau pertinent établis (par exemple, des niveaux de particules viables ou totales) donnant un **avertissement précoce de dérive potentielle des conditions d'exploitation et de l'état validé, ce qui** ne justifie pas nécessairement des mesures correctives, mais déclenche une surveillance et un suivi appropriés **pour traiter le problème potentiel. Les niveaux d'alerte sont déterminés sur la base des** tendances établies à partir des données de routine et de qualification et sont révisés **périodiquement. Le niveau d'alerte peut inclure plusieurs paramètres, y compris les tendances** défavorables, les dépassements individuels **au-dessus d'une limite définie et les événements répétés.**

Opérateur

Toute personne participant aux opérations de production, incluant le montage de la ligne, la répartition, la maintenance ou tout autre personne associée aux activités de fabrication.

Patient

Humain, incluant les participants à un essai clinique.

Paraison

Le « tube » de polymère extrudé par la machine de Soufflage/Répartition/Scellage à partir duquel le récipient est formé.

Pire des cas

Un ensemble de conditions englobant les limites du procédé, incluant celles relevant des instructions, qui présentent le plus grand risque de défaillance du procédé ou de non-conformité du produit (en comparaison avec des conditions idéales). De **telles conditions n'entraînent pas** nécessairement et/ou toujours une défaillance du procédé ou une non-conformité du produit.

Préparation/procédé aseptique

Manipulation de produits, récipients et/ou dispositifs stériles dans un environnement propre dans lequel **le traitement d'air, la gestion des matières et du personnel sont de nature à prévenir la** contamination par les microorganismes, les endotoxines/pyrogènes ou les particules.

Procédé aseptique manuel

Procédé aseptique dans lequel l'opérateur mélange manuellement, répartit, place et/ou scelle un récipient ouvert contenant un produit stérile.

Produit stérile

Aux fins de la présente ligne directrice, le produit stérile désigne un ou plusieurs des éléments stérilisés et/ou traités par des procédés aseptiques pour produire une substance active ou un produit fini stérile. Ces éléments comprennent les contenants, les systèmes de fermeture et les composants du produit fini. Il peut également désigner un produit qui est rendu stérile dans son récipient final par un procédé de stérilisation terminale.

Pyrogène

Substance qui provoque une réaction fébrile chez les patients recevant des injections.

Qualification à l'habillage

Programme qui établit, à la fois **initialement** puis sur une base périodique, la capacité d'une personne à revêtir une tenue complète.

Qualification des salles propres

Méthode d'évaluation du niveau de conformité d'une salle propre ou d'un équipement ventilé par de l'air propre, classifié, avec son utilisation prévue.

Relargables

Entités chimiques qui migrent vers le produit à partir de la surface de l'équipement utilisé et/ou du conditionnement primaire, en contact avec ce produit, dans des conditions normales d'utilisation et/ou de stockage.

Salle propre

Une salle conçue, entretenue et contrôlée pour prévenir la contamination particulaire ou microbienne des produits. Une telle salle est assignée et répond de manière reproductible à un niveau approprié de propreté de l'air.

Sas

Espace clos disposant de portes avec un système de blocage alterné, sonore ou visuel, conçu pour maintenir le contrôle de la pression d'air entre des salles adjacentes (généralement avec des niveaux de propreté différentes). L'objectif d'un sas est d'empêcher le transfert de contaminations particulières ou microbiologiques provenant d'une zone dont le niveau de propreté est inférieur ou non contrôlé.

Simulation du procédé aseptique ou Aseptic Process Simulation (APS)

Simulation de l'ensemble du procédé de fabrication aseptique afin de vérifier la capacité du procédé à assurer la stérilité du produit. Cela inclut toutes les opérations aseptiques associées à la fabrication de routine, par exemple l'assemblage d'équipements, la formulation, la répartition, la lyophilisation et les procédés de scellage, selon les besoins.

Sonde de prélèvement isocinétique

Dispositif conçu pour perturber le moins possible l'air afin que les particules circulent à travers l'embout de manière équivalente à ce qu'aurait été leur progression dans la zone si l'embout n'avait pas été présent (condition d'échantillonnage pour laquelle la vitesse moyenne de l'air entrant dans la zone d'admission de la sonde de prélèvement est la même $\pm 20\%$ que la vitesse moyenne du flux d'air à cet endroit).

Soufflage/Répartition/Scellage ou Blow/Fill/Seal (BFS)

Technologie dans laquelle les récipients sont façonnés à partir d'un granulé thermoplastique, remplis de produit, puis scellés en une chaîne continue et automatisée d'opérations. Les deux types les plus courants de machines de Soufflage/Répartition/Scellage sont le type alternatif (avec coupe de paraison) et le type rotatif (paraison isolée).

Stérilisation par surdestruction

Procédé suffisant pour permettre une réduction d'au moins $12 \log_{10}$ de microorganismes ayant une valeur D minimale d'une minute.

Stérilisation terminale

L'application d'un agent de stérilisation ou de conditions létales à un produit dans son récipient final afin d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité (NAS), prédéterminé, d'une valeur supérieure ou égale à 10^{-6} (par exemple, la probabilité théorique qu'il y ait un seul microorganisme viable présent sur ou dans une unité stérilisée est inférieure ou égale à 10^{-6} (un sur un million).

Stratégie de contrôle de la contamination ou Contamination Control Strategy (CCS)

Un ensemble de moyens de maîtrise prévus pour les microorganismes, endotoxines/pyrogènes et particules, issus de la connaissance actuelle des produits et des procédés, qui assure la performance des procédés et la qualité du produit. Les moyens peuvent comprendre des paramètres et des attributs liés aux matières premières, aux composants et produits stériles et aux conditions de fonctionnement des installations et équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux **spécifications des produits finis, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle.**

Surfaces critiques

Surfaces susceptibles d'entrer directement en contact ou d'affecter directement un produit stérile ou ses récipients ou systèmes de fermeture. Les surfaces critiques sont rendues stériles avant le début de l'opération de fabrication, et la stérilité est maintenue tout au long du procédé.

Systèmes à usage unique (SUS)

Systèmes dans lesquels les composants en contact avec le produit sont utilisés une seule fois pour remplacer les équipements réutilisables tels que les lignes de transfert en acier inoxydable ou les cuves de stockage. Les systèmes à usage unique couverts dans ce document sont ceux qui sont utilisés dans les procédés de fabrication de produits stériles et sont généralement constitués de composants à usage unique tels que des poches, des filtres, des tuyaux, des connecteurs, des flacons de stockage et des capteurs.

Systèmes barrières à accès restreint (RABS)

Système qui fournit un environnement fermé, mais non entièrement hermétique, répondant à des **conditions de qualité de l'air définies (classe A pour les procédés aseptiques)** et utilisant une enceinte à paroi rigide et des gants intégrés pour **séparer son espace interne de l'environnement** des salles propres environnantes. Les surfaces internes du RABS sont désinfectées et décontaminées par un agent sporicide. Les opérateurs utilisent des gants, des demi-scaphandres, des systèmes de transfert rapide et d'autres ports de transfert intégrés pour effectuer des manipulations ou transférer des matières à l'intérieur du RABS. Selon la conception, les portes sont rarement ouvertes, et seulement dans des conditions strictement prédéfinies.

Système clos

Système dans lequel le produit n'est pas exposé à l'environnement entourant le système clos. Cela peut être réalisé par exemple par l'utilisation de conteneurs de stockage de produit vrac (tels que des cuves ou des poches) qui sont reliés les uns aux autres par des tuyaux ou des tubes en tant que système, et lorsqu'ils sont utilisés pour des produits stériles, le système complet est stérilisé après la réalisation des connexions. Des exemples de ces systèmes peuvent notamment être des systèmes réutilisables à grande échelle, tels que ceux observés dans la fabrication de substances actives, ou des poches et systèmes collecteurs à usage unique, tels que ceux observés dans la fabrication de produits biologiques. Jusqu'à la fin d'une opération, les systèmes clos ne sont pas ouverts. L'utilisation du terme «systèmes clos» dans la présente annexe ne fait pas référence à des systèmes RABS ou des isolateurs.

Système d'eau

Système de production, de stockage et de distribution de l'eau, généralement conforme à une qualité pharmacopée spécifique par exemple, eau purifiée ou eau pour préparation injectable (EPPI).

Système de transfert rapide (RTP)

Système utilisé pour le transfert d'éléments dans un RABS ou dans un isolateur qui minimise le risque pour la zone critique. Un système de transfert rapide avec un port alpha/bêta constitue un exemple.

Temps d'équilibrage

Période qui s'écoule entre l'atteinte de la température de stérilisation au point de mesure de référence et l'atteinte de la température de stérilisation en tous points de la charge.

Test de rétention bactérienne

Test effectué pour valider qu'un filtre peut éliminer les bactéries d'un gaz ou d'un liquide. Le test est généralement effectué à l'aide d'un organisme standard, tel que *Brevundimonas diminuta* à une concentration minimale de 10^7 unités formant colonies/cm².

Test d'intégrité du filtre

Test visant à confirmer qu'un filtre (filtre de produit, de gaz ou de centrale de traitement de l'air) conserve ses propriétés de rétention et n'a pas été endommagé pendant sa manipulation, son installation ou au cours de son utilisation.

Traitement thermique terminal post procédé aseptique

Procédé terminal à la chaleur humide utilisé après un traitement aseptique dont il a été démontré qu'il fournit un niveau d'assurance de stérilité (NAS) $\leq 10^{-6}$, mais pour lequel les exigences relatives à la stérilisation à la vapeur (par exemple, $F_0 \geq 8$ min) ne sont pas atteintes. Cela peut également être bénéfique pour la destruction des virus qui ne peuvent pas être éliminés par filtration.

Trappe de transfert

Synonyme de sas (voir définition du sas) mais généralement de taille plus petite.

Unité de flux d'air unidirectionnel (UDAF)

Une enceinte alimentée avec un flux d'air unidirectionnel filtré (anciennement appelé unité de flux d'air laminaire ou LAF).

Unité formant colonie (UFC)

Terme microbiologique qui décrit une seule colonie détectable qui provient d'un ou plusieurs microorganismes. Les unités formant colonies sont typiquement exprimées en UFC par ml pour les échantillons liquides, UFC par m³ pour les échantillons d'air ou UFC par échantillon pour les échantillons traités sur des milieux solides tels que les boîtes de Pétri utilisées pour les prélèvements d'air par sédimentation, les prélèvements de surface ou de contact.

Valeur D

Valeur d'un paramètre de stérilisation (durée ou dose absorbée) nécessaire pour réduire le nombre d'organismes viables à 10 % du nombre initial.

Valeur Z

La différence de température qui conduit à une variation par un facteur 10 de la valeur D des indicateurs biologiques.

Zone classée

Zone qui contient un certain nombre de salles propres (voir définition de salle propre).

Zone critique

Espace dans la zone de réalisation des procédés aseptiques dans lequel le produit et les surfaces critiques sont exposés à l'environnement.

Zone propre

Une zone avec des normes de propreté particulière et microbiologique définies présentant généralement un certain nombre de salles propres contiguës.

ACRONYMES

- APS : aseptic process simulation ou simulation de procédé aseptique
- BFS : Blow-Fill-Seal
- CAPA : Action corrective ou préventive
- CCS : Contamination Control Strategy ou stratégie de contrôle de la contamination
- EPPI : Eau pour préparation injectable
- FFS : Form Fill Seal ou Formage Remplissage Scellage
- HEPA : Filtre à haute efficacité
- LAF : **Laminar airflow ou flux d'air laminaire**
- NAS : **Niveau d'assurance de stérilité**
- OE : Oxyde d'éthylène
- PUPSIT : **Pre Use Post Sterilisation Integrity Test ou test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation**
- RABS : Restricted Access Barrier ou Systèmes barrières à accès restreint
- RTP : Rapid Transfert Port ou système de transfert rapide
- PQS : Système qualité pharmaceutique
- UDAF : **Unidirectional Airflow ou unités de flux d'air unidirectionnel**
- UFC : Unité Formant Colonie