

1. Généralité

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué.

2. Locaux

La fabrication des médicaments stériles s'effectue dans des zones d'atmosphère contrôlée, ces zones sont maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement.

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

Classe A : Pour les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de répartition aseptiques, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts, les points de raccordements aseptiques.

Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage.

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

La classification des aires aseptiques et propres repose sur les résultats des tests environnementaux obtenus en utilisant des méthodes d'échantillonnage de l'air.

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

Éviter l'entrée inutile du personnel.

Les éviers et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à réduire le plus possible les risques de contamination microbienne.

Seuls les vestiaires sont munis d'installations pour le lavage des mains et sont conçus et utilisés comme des sas, de façon à séparer les différentes phases de l'habillage.

L'accès aux aires aseptiques se fait par un sas.

L'alimentation en air filtré dans les aires propres et aseptiques est conçue pour fournir un environnement de fabrication qui soit conforme aux classes voulues.

Des systèmes avertisseurs préviennent le personnel si la pression ou le flux d'air diminuent en deçà des limites prédéterminées.

3. Equipement et produits

L'équipement est conçu de manière à faciliter l'entretien, le nettoyage, la désinfection et la stérilisation

Lorsque de l'équipement doit s'effectuer dans les aires propres ou aseptiques, les instruments et les outils utilisés à cette fin sont propres

L'ensemble de l'équipement, y compris les stérilisateurs, les systèmes de filtration d'air et de traitement de l'eau, est entretenu, validé et contrôlé de façon planifiée

Les installations de traitement de l'eau sont conçues, construites et entretenues de façon à assurer une production fiable d'eau de qualité appropriée.

L'eau purifiée est employée comme eau d'alimentation dans les systèmes d'eau pour injection (EPI), l'eau pour injection est produite soit par distillation.

4. Personnel

Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est réduit au minimum.

Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones reçoivent une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles.

Le changement et le lavage des vêtements sont effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination.

Vêtements adaptés aux classes d'environnement

Classe D : Les cheveux et la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables sont portés.

Classe C : Les cheveux et la barbe sont couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou decouvre-chaussures convenables. Le tissu ne doit pratiquement pas émettre de fibres ou de particules.

Classe A et B : Une cagoule enferme totalement les cheveux et la barbe; cette cagoule est prise dans le col de la veste; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés sont portés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées; le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants.

5.Fabrication

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

Quelle que soit la taille du lot, des contaminations microbiennes sporadiques peuvent indiquer un faible niveau de contamination qui doit faire l'objet d'une enquête.

Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci sont régulièrement contrôlées. Ce contrôle porte sur la contamination chimique et biologique.

L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible.

L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation est le plus bref possible.

Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques sont stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateurs à double porte, scellés dans le mur.

Toutes les méthodes de stérilisation sont validées.

Matériel stérilisé et introduit par l'entremise de stérilisateurs à double accès ou par une autre méthode validée.

6. Contrôle de la qualité

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

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

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