



07/2017:50101

## 5.1.1. MÉTHODES DE PRÉPARATION DES PRODUITS STÉRILES

### INTRODUCTION GÉNÉRALE

La stérilité est l'absence de microorganismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$ . Elle constitue un attribut qualité crucial pour de très nombreuses préparations à usage humain et vétérinaire, notamment (mais pas uniquement) :

- les préparations dont la stérilité est exigée du fait de leur voie d'administration, telles que les préparations parentérales, ophtalmiques ou intramammaires, et certaines préparations pour inhalation, pour irrigation ou intra-utérines,
- les préparations destinées à être appliquées sur une peau gravement lésée, telles que certaines préparations semi-solides pour application cutanée.

La stérilité de tous les articles contenus dans une population ayant fait l'objet d'un traitement de stérilisation ne peut être ni garantie ni démontrée dans l'absolu. Il est essentiel d'étudier l'effet de la procédure de stérilisation choisie sur le produit (récipient final compris) sous l'aspect de son efficacité et du maintien de l'intégrité du produit, et de valider cette procédure avant de la mettre en pratique. Tout écart par rapport à un procédé validé entraîne un risque de non-stérilité et/ou d'altération du produit.

Les produits stériles sont préparés dans des conditions appropriées, et conditionnés dans des récipients adaptés. Il est recommandé de choisir un type de récipient compatible avec l'application de la méthode de stérilisation optimale pour le produit. Le récipient et le système de fermeture doivent assurer le maintien de la stérilité du produit pendant toute sa durée de conservation.

Il convient de choisir des conditions de stérilisation permettant d'atteindre le plus haut niveau d'assurance de stérilité compatible avec le produit considéré et, chaque fois que possible, de recourir à un procédé autorisant la stérilisation du produit dans son récipient final (stérilisation terminale). Lorsque l'on utilise un procédé de stérilisation terminale totalement validé, par la vapeur (chaleur humide), par la chaleur sèche ou par irradiation, il peut être admis, sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente, de recourir à la libération paramétrique, c'est à dire de se fonder, pour la libération d'un lot d'unités stérilisées, sur les données de production plutôt que sur les résultats d'un essai de stérilité effectué sur un échantillon prélevé dans ce lot. Si une stérilisation terminale est impossible, il faut recourir au traitement aseptique ou à la filtration sur filtre antibactérien. Chaque fois que possible, un traitement complémentaire approprié (par exemple chauffage) est appliqué au produit dans son récipient final pour mieux garantir le niveau d'assurance de stérilité.

Des exigences relatives à l'utilisation d'indicateurs biologiques pour la validation des procédés de stérilisation figurent dans le chapitre général 5.1.2.

Le présent chapitre général apporte des indications sur les conditions de mise en œuvre, la validation et le contrôle des procédés de stérilisation. Les méthodes décrites ici s'appliquent principalement à l'inactivation ou l'élimination des bactéries, levures et moisissures. Toutefois, pour les produits biologiques d'origine animale ou humaine, ou lorsque du matériel d'origine animale ou humaine est utilisé pour la production, il est nécessaire de démontrer dans le cadre de la validation que le procédé utilisé permet d'éliminer ou d'inactiver les contaminants viraux potentiels. Des indications à cet égard sont données dans le chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale.*

L'efficacité d'un procédé de stérilisation est fonction de sa nature, des conditions opératoires (temps, température, humidité par exemple), du degré de contamination microbienne avant stérilisation, et de la formulation du produit. L'inactivation des microorganismes par des moyens physiques ou chimiques suit une loi exponentielle, il existe donc toujours une probabilité non nulle qu'un microorganisme puisse survivre au procédé de stérilisation.

### Niveau d'assurance de stérilité (NAS)

Dans les méthodes décrites ci-après, il est fait référence dans certains cas au concept de niveau d'assurance de stérilité (NAS). Le NAS associé à un procédé de stérilisation donné est exprimé comme la probabilité de présence de microorganismes survivants dans une unité du produit considéré, après exposition au procédé de stérilisation. Un NAS de  $10^{-6}$ , par exemple, correspond à la probabilité de non-stérilité de 1 unité (au plus) sur  $1 \times 10^6$  unités stérilisées du produit final. Le NAS associé à un procédé, pour un produit donné, est établi sur la base d'études de validation appropriées. La contamination microbienne peut être décrite en termes de nombre, type et résistance des microorganismes présents. La surveillance microbiologique et l'établissement de limites appropriées sont donc essentiels pour tous les composants des préparations stériles. L'existence, dans le processus, d'étapes visant à réduire la contamination microbienne (par exemple, la filtration avant stérilisation) apporte une contribution significative à l'assurance de stérilité. La composition du produit peut par ailleurs affecter le comportement des microorganismes présents et, par suite, l'efficacité du procédé de stérilisation. L'activité de l'eau  $A_w$ , le pH et la présence de composés possédant une activité antimicrobienne, par exemple, sont autant de facteurs susceptibles d'avoir un effet sur la résistance des microorganismes présents. L'activité de l'eau ou la formulation du produit (notamment la présence d'éléments nutritifs) peuvent, en agissant sur le nombre des microorganismes, affecter l'efficacité d'un procédé de filtration sur membrane.

### MÉTHODES ET CONDITIONS DE STÉRILISATION

La stérilisation peut être effectuée par l'une des méthodes décrites ci-après. Il est admis d'utiliser des variantes ou combinaisons de ces méthodes à condition que la procédure choisie soit validée sous l'aspect à la fois de son efficacité et du maintien de l'intégrité du produit, récipient compris. Quelle que soit la méthode de stérilisation employée, les paramètres critiques de la procédure font l'objet d'une surveillance qui vise à confirmer que l'ensemble du lot est soumis, pendant toute la durée du traitement, aux conditions de stérilisation préalablement définies. Cette exigence est valable dans tous les cas, y compris lorsque sont appliquées les conditions de référence. Des indications relatives à la validation des procédés de stérilisation par la vapeur sur la base du concept  $F_0$  figurent dans le chapitre général 5.1.5. Le développement et la validation des procédés de stérilisation, ainsi que le suivi des processus de stérilisation par les gaz, font appel à des indicateurs biologiques de stérilisation. Le chapitre général 5.1.2 contient des indications sur l'emploi de tels indicateurs.

Des précautions doivent être prises pour éviter la contamination des articles après l'étape de stérilisation.

### STÉRILISATION PAR LA VAPEUR

#### Principe

La stérilisation par la vapeur est le résultat du transfert de chaleur qui intervient lors de la condensation de l'eau contenue dans une phase vapeur saturée sur la surface des articles stérilisés. Lorsque les articles (enveloppés ou non) sont stérilisés au contact direct de la vapeur, l'humidité du condensat renforce l'effet stérilisant de la chaleur. Dans le cas d'une exposition directe à la vapeur, il est donc essentiel d'assurer la pénétration complète de la vapeur saturée au cœur des articles, ce qui implique que ceux-ci soient exempts

d'air et d'autres gaz non condensables. Dans le cas de produits stérilisés en récipients fermés, l'enceinte du stérilisateur agit comme une enveloppe/chemise de vapeur. La condensation sur la surface du récipient reste alors un mécanisme très efficace de transfert d'énergie, mais n'exerce pas par elle-même d'effet stérilisant supplémentaire. Dans la stérilisation en récipients fermés, l'effet stérilisant est déterminé par les conditions instaurées à l'intérieur des récipients, où la stérilisation doit être réalisée dans le produit lui-même ainsi que dans l'espace de tête.

#### Équipement

La stérilisation par la vapeur s'effectue dans des autoclaves, qui sont des enceintes sous pression conçues pour admettre ou générer de la vapeur en continu et évacuer l'eau de condensation de façon à maintenir la pression et la température à des niveaux contrôlés.

Dans le cas des équipements utilisés pour réaliser des cycles d'exposition directe à la vapeur, une alimentation en vapeur saturée exempte de gaz non condensables est assurée. Pour les autoclaves destinés à la stérilisation en récipients fermés, on peut utiliser des mélanges air-vapeur ou une pulvérisation d'eau surchauffée pour réaliser le transfert de chaleur. Les autoclaves sont qualifiés pour leur capacité à instaurer des conditions homogènes à l'intérieur de l'enceinte et de la charge. Le mode opératoire doit être adapté aux articles à stériliser et à la configuration de chargement. La compatibilité de l'équipement avec les articles à stériliser, ainsi que sa performance pour le cycle choisi, doivent être démontrées dans le cadre des études de qualification de performance de l'autoclave. Les profils de température dans les articles les plus lents à chauffer sont enregistrés.

Les autoclaves doivent être équipés de capteurs de température et de pression de sensibilité adéquate, placés à des emplacements judicieux pour le contrôle du processus. Les profils de température et de pression dans l'enceinte sont enregistrés pour chaque cycle. L'équipement comporte au moins 1 sonde thermique indépendante assurant le contrôle de la température au point de la charge ou dans le récipient fermé le plus lent à chauffer.

Dans le cas de la stérilisation en récipients fermés, l'eau de refroidissement pulvérisée en fin de processus dans l'enceinte doit être de qualité suffisante pour ne pas avoir d'effet négatif sur la stérilité des articles stérilisés.

#### Cycles de stérilisation

Les cycles de stérilisation choisis doivent être compatibles avec les articles à stériliser et la configuration de chargement. Si le processus comporte une évacuation de l'air par gravité, les articles à autoclaver doivent permettre cette évacuation et être disposés dans l'autoclave de façon à éviter la formation de poches d'air inaccessibles. Lorsque l'on opère par alternance de cycles de mise sous vide et d'émission de vapeur, il faut s'assurer que la phase d'évacuation n'affecte pas les articles. La stérilisation par la vapeur saturée peut ne pas être possible pour les produits sensibles à la pression placés en récipients fermés. Des mélanges vapeur-air peuvent être utilisés pour équilibrer les conditions de pression à l'intérieur des récipients fermés. La pénétration de la vapeur est assurée par la sélection des cycles qui permettent l'élimination de l'air contenu dans les charges poreuses ou les corps creux. La vérification de la pénétration de la vapeur s'effectue lors du développement des cycles, par exemple à l'aide d'indicateurs physiques/chimiques, et celle de l'efficacité biologique des cycles à l'aide d'indicateurs biologiques (5.1.2). Des configurations de chargement appropriées sont spécifiées.

#### Efficacité des cycles

Le cycle de référence pour la stérilisation par la vapeur est une exposition de 15 min à la vapeur saturée à 121 °C, au point le plus froid de l'enceinte. Des cycles spécifiquement adaptés au produit ou à la charge considérés (par exemple, une combinaison différente de temps et de température)

peuvent être appliqués sur la base d'études de développement et de validation. La température minimale acceptable pour un procédé de stérilisation par la vapeur est de 110 °C et la valeur  $F_0$  minimale, calculée au point de la charge le plus lent à chauffer, est de 8 min. Le calcul de l'efficacité de stérilisation sur la base du concept  $F_0$  s'effectue comme indiqué dans le chapitre général 5.1.5.

L'efficacité calculée des paramètres physiques ( $F_{phys}$ ) est corrélée à l'efficacité biologique ( $F_{bio}$ ), laquelle exprime la létalité, en minutes, du processus en termes de destruction des indicateurs biologiques utilisés et est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$F_{bio} = D_{121} (\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

$D_{121}$  étant la valeur  $D$  de l'indicateur biologique à une température de 121 °C,  $N_0$  le nombre de microorganismes viables présents dans l'indicateur biologique avant exposition et  $N$  le nombre de microorganismes viables présents dans l'indicateur biologique après exposition.

Lors de la validation des cycles, on détermine les points de la charge les plus défavorables du point de vue de la stérilisation, et on s'assure de l'efficacité biologique du cycle en exposant des indicateurs biologiques (5.1.2) aux points les plus défavorables (emplacements ou produits le cas échéant). La question de la protection des spores contre l'effet stérilisant (par exemple du fait d'une occlusion physique de la vapeur ou de propriétés protectrices du produit) est à prendre en considération. L'efficacité  $F_{bio}$  au point le plus défavorable sert à déterminer les paramètres du cycle à appliquer pour atteindre avec fiabilité le NAS requis (valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$ ).

#### Contrôles de routine

Les cycles en autoclave doivent faire l'objet d'un suivi, effectué par détermination physique de la pression dans l'enceinte et de profils de température établis, au minimum, au point le plus froid de l'enceinte. Pour chaque cycle, les données de pression, de temps et de température sont enregistrées, et la valeur  $F_0$  est si possible calculée et enregistrée.

#### STÉRILISATION PAR LA CHALEUR SÈCHE

##### Principe

La stérilisation par la chaleur sèche est une méthode de stérilisation terminale reposant sur un transfert de chaleur aux articles à stériliser, qui peut s'opérer par convection, rayonnement ou transfert direct.

##### Équipement

La stérilisation par la chaleur sèche est réalisée dans un four à ventilation forcée ou un autre dispositif spécialement conçu à cet effet, par exemple un tunnel.

##### Cycles de stérilisation

Le chargement du stérilisateur est effectué de telle sorte que la température spécifiée ou requise soit atteinte dans l'ensemble de la charge. Des données relatives à la température interne du stérilisateur au cours du cycle de stérilisation sont recueillies au moyen de sondes judicieusement installées à l'intérieur ou à la surface d'unités représentatives, aux emplacements préalablement identifiés comme les plus froids dans le stérilisateur chargé. Le temps et la température sont enregistrés sous une forme appropriée pendant toute la durée de chaque cycle.

##### Efficacité des cycles

Les conditions de référence pour cette méthode de stérilisation sont de 160 °C minimum pendant au moins 2 h. D'autres combinaisons de température et de temps peuvent être utilisées à condition qu'il ait été démontré que le procédé choisi assure un taux de létalité adéquat et reproductible lorsqu'il est utilisé dans les limites de tolérance établies. Les méthodes et précautions mises en œuvre doivent permettre d'obtenir le NAS requis (valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$ ). Les procédés de stérilisation par la chaleur sèche sont validés selon

une approche combinant une cartographie de température et des études sur indicateurs biologiques (5.1.2).

La chaleur sèche à plus de 220 °C, avec un temps d'exposition validé, est souvent utilisée pour la dépyrogénéisation de la verrerie. Dans ce cas, l'existence d'une réduction de  $3 \log_{10}$  pour des endotoxines thermorésistantes peut être utilisée comme critère de validation, et il n'est pas nécessaire de recourir à des indicateurs biologiques.

#### Contrôles de routine

Les cycles de stérilisation par la chaleur sèche doivent faire l'objet d'un suivi, effectué avec une précision suffisante par détermination de profils de température établis, au minimum, au point le plus froid de l'enceinte. Les données de temps et de température sont enregistrées pour chaque cycle.

#### STÉRILISATION PAR IRRADIATION

##### Principe

La stérilisation par irradiation est une méthode de stérilisation qui repose sur l'exposition du produit à un rayonnement ionisant ; celui-ci peut être un rayonnement gamma provenant d'un isotope approprié (cobalt 60 par exemple), un faisceau électronique énergisé au moyen d'un accélérateur d'électrons approprié, ou des rayons X produits par bombardement d'une cible appropriée avec des électrons énergisés. L'irradiation peut être utilisée pour la stérilisation terminale des formes pharmaceutiques finies, l'inactivation microbienne sur des tissus et cellules, ou la stérilisation de matériels ou récipients utilisés dans le cadre de procédures aseptiques. Les électrons basse énergie peuvent servir à la stérilisation de surface des matériels à l'entrée des isolateurs utilisés pour la préparation des produits stériles.

##### Efficacité des cycles

La dose de référence pour cette méthode de stérilisation est de 25 kGy (dose absorbée). D'autres valeurs peuvent être utilisées si, lors de la validation de la dose stérilisante, il a été démontré que la dose choisie assure un taux de létalité adéquat et reproductible lorsqu'elle est utilisée en routine dans les limites de tolérance établies. Les méthodes et précautions mises en oeuvre doivent permettre d'obtenir le NAS requis (valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$ ). L'emploi d'indicateurs biologiques peut être requis pour le développement et la validation de procédés de stérilisation de matériels tissulaires ou cellulaires. Il peut également être nécessaire dans le cas de produits susceptibles d'avoir un effet protecteur s'opposant à l'inactivation des spores.

#### Contrôles de routine

Au cours du processus de stérilisation, un suivi de la dose délivrée est réalisé au moyen d'un système dosimétrique, en assurant la traçabilité des mesures par rapport à des étalons nationaux.

#### STÉRILISATION PAR LES GAZ (STÉRILISATION EN PHASE VAPEUR)

##### Principe

La stérilisation de surfaces par un gaz peut être utilisée pour stériliser des emballages primaires, des équipements et certains produits pharmaceutiques.

Il est essentiel d'assurer la pénétration du gaz et de l'humidité dans le produit à stériliser et de procéder ensuite à l'élimination du gaz dans des conditions dont on aura préalablement établi qu'elles permettent de ramener, dans le produit stérilisé, les résidus éventuels du gaz ou de ses produits de transformation à une concentration inférieure à celle qui peut provoquer des effets toxiques lors de l'utilisation du produit.

##### Agents de stérilisation

Les agents de stérilisation gazeux se divisent en 2 grandes catégories selon l'action antimicrobienne qu'ils exercent : agents alkylants et agents oxydants.

*Agents alkylants.* Les agents alkylants sont des composés hautement réactifs qui interagissent avec de nombreux

composants, par exemple au niveau des groupements amino, sulfhydryle et hydroxyle des protéines et des bases puriques entrant dans la constitution des acides nucléiques.

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant auquel sont associés des effets cytotoxiques, carcinogènes et mutagènes.

*Agents oxydants.* Les agents oxydants sont des composés toxiques hautement réactifs. Parmi ceux utilisés comme agents de stérilisation figurent notamment le peroxyde d'hydrogène et l'acide peracétique.

#### Développement et validation des procédés de stérilisation

La stérilisation par les gaz s'effectue par exposition du produit à l'agent stérilisant, dans une enceinte étanche et dans des conditions spécifiées.

Un processus type de stérilisation par les gaz comporte 3 étapes : (pré)conditionnement, stérilisation, aération. Les différents paramètres, pour ces 3 étapes, qui permettent d'obtenir le NAS requis sont établis lors du développement du procédé. Une combinaison de méthodes physiques et biologiques permet de déterminer les conditions de stérilisation optimales. Le cycle ne doit pas compromettre la fonctionnalité du produit et du récipient.

#### Cycles de stérilisation

Un équipement spécialisé peut être nécessaire pour le suivi de la température, de l'humidité et de la concentration du gaz lors de la validation ainsi que des opérations de routine.

#### Efficacité des cycles

Une validation de performance microbiologique permet de confirmer l'efficacité du procédé pour la combinaison produit/charge et le stérilisateur considérés. La létalité du cycle peut être déterminée selon une approche appropriée : l'exposition des microorganismes d'essai à des cycles de durée graduée permet d'établir leur valeur *D* (taux d'inactivation) par construction d'une courbe de survie, ou par la méthode de la fraction négative.

Il faut démontrer que les indicateurs biologiques présentent vis-à-vis de l'agent stérilisant une résistance au moins égale à celle des contaminants microbiens du produit à stériliser. Les indicateurs doivent être placés au sein du produit aux emplacements les plus défavorables pour la réalisation des conditions de stérilisation.

L'efficacité du procédé dépend d'un certain nombre de paramètres, notamment la concentration du gaz, la température, l'humidité, le temps d'exposition, la configuration de la charge, les caractéristiques du produit et de son emballage. L'effet de toute modification apportée à un ou plusieurs de ces paramètres sur l'efficacité du procédé est à étudier.

#### Contrôles de routine

Les paramètres pertinents associés au processus (notamment les résultats des études sur indicateurs biologiques) sont enregistrés.

#### FILTRATION SUR MEMBRANE

##### Principe

La filtration sur membrane est utilisée pour réduire la contamination des gaz et autres fluides par des particules viables ou non viables ne se prêtant pas à la stérilisation par la chaleur ou l'irradiation. Contrairement à d'autres méthodes de stérilisation, elle ne repose pas sur l'inactivation des microorganismes, mais sur leur élimination du produit. Cette élimination s'opère par un double effet de tamisage et d'interaction de surface.

##### Équipement

Les filtres à membranes se présentent comme des éléments plans (disques) dans des porte-filtres appropriés ou comme des cartouches. La classification de porosité de ces membranes repose sur la corrélation entre rétention microbienne et caractéristiques de diffusion ou mesure du point de bulle. De nombreux facteurs interviennent dans l'efficacité du

processus de filtration : forme, taille des pores, structure, propriétés de surface, structure et configuration de l'unité de filtration, interaction de la matrice du filtre avec le produit, pression appliquée, débit et durée du processus par exemple. Les caractéristiques du filtre doivent être déterminées pour chaque produit dans le cadre d'une validation spécifique. Des essais d'intégrité appropriés (par exemple essai de diffusion de gaz, essai du point de bulle ou essai de résistance à l'intrusion d'eau) sont réalisés selon les recommandations du fabricant du filtre. La compatibilité chimique et physique des membranes avec le produit à filtrer, ainsi que les conditions de filtration, sont établies dans le cadre des études de développement. La taille du filtre doit être proportionnée au volume de produit à filtrer et à la biocharge.

Dans le cas de la stérilisation des gaz de traitement, il faut établir une fréquence appropriée de réalisation des essais d'intégrité physiques.

#### Efficacité de la filtration

L'efficacité du processus de filtration doit être démontrée au moyen d'épreuves microbiennes selon un système modèle approprié. Lorsque la réalisation de tels essais en présence du produit est impossible (par exemple en raison de ses propriétés antimicrobiennes), il faut recourir à un fluide représentatif du produit, ou modifier les conditions d'essai.

Il est recommandé de procéder à la filtration à un stade aussi proche que possible du remplissage.

#### Stérilisation des membranes filtrantes

Les membranes filtrantes peuvent être stérilisées hors ligne ou en ligne. Si la stérilisation est effectuée hors ligne, il faut vérifier la pénétration de la vapeur et assurer la protection du filtre contre une éventuelle contamination. Le filtre stérilisé est réintroduit dans la ligne de production dans des conditions aseptiques, selon une procédure validée. Si la stérilisation est effectuée en ligne, il faut assurer la pénétration de la vapeur dans l'ensemble du système de filtration et contrôler la différence de pression entre les 2 côtés de la membrane avant d'éviter tout risque d'endommagement.

#### Processus de filtration

La stérilisation par filtration sur membrane est réalisée par passage du produit à travers une membrane microporeuse dont la taille nominale de pores ne dépasse pas 0,22 µm.

La contamination microbienne avant stérilisation est déterminée pour chaque lot de produit et la filtration est conduite avec les paramètres établis et validés lors du développement du processus de filtration.

Lorsque plusieurs filtres de réduction de la biocharge sont utilisés pour accroître l'efficacité de la filtration, le filtre le plus proche du remplissage en récipient final est caractérisé comme filtre stérilisant.

La stérilité et l'intégrité de l'équipement en aval du point de filtration, l'application de conditions environnementales qualifiées et l'emploi de procédures aseptiques validées pour le traitement ultérieur du produit filtré contribuent à éviter la recontamination du produit. Ce point est développé dans la section relative au traitement aseptique.

#### Contrôles de routine

Les processus de filtration font l'objet d'un suivi par mesure de paramètres physiques et microbiologiques établis lors des études de validation. Ces paramètres sont notamment : la contamination microbienne avant stérilisation, les résultats des essais d'intégrité préfiltration, la durée de filtration, le volume filtré, la pression différentielle, les résultats des essais d'intégrité postfiltration.

### TRAITEMENT ASEPTIQUE

#### Principe

L'objectif du traitement aseptique est d'assurer la stérilité d'un produit constitué à partir de différents composants ayant fait l'objet d'une stérilisation par l'une des méthodes citées plus

haut. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne.

Le traitement aseptique peut comprendre le remplissage et la fermeture aseptique des récipients, la cryodessiccation dans des conditions aseptiques, le mélange aseptique des composants de la formulation avant remplissage et conditionnement aseptiques.

#### Développement et validation du traitement aseptique

Pour maintenir la stérilité des composants et du produit en cours de préparation, il convient de porter une attention particulière aux aspects suivants :

- environnement,
- personnel,
- surfaces critiques,
- stérilisation des récipients/fermetures et opérations de transfert,
- durée maximale de stockage du produit avant mise en récipient final.

La validation du procédé de préparation comprend des contrôles adéquats portant sur l'ensemble de ces paramètres, et le procédé lui-même fait l'objet de vérifications régulières par simulation avec des milieux de culture, qui sont ensuite mis en incubation et examinés en vue de la détection d'une éventuelle contamination microbienne. Par ailleurs, dans le cas des produits ayant fait l'objet d'un traitement aseptique, un échantillon approprié de chaque lot est soumis à l'essai de stérilité (2.6.1).

07/2017:50102



## 5.1.2. INDICATEURS BIOLOGIQUES ET PRÉPARATIONS MICROBIENNES APPARENTÉES UTILISÉS POUR LA FABRICATION DE PRODUITS STÉRILES

### 1. INTRODUCTION

Le présent chapitre général traite de l'utilisation d'indicateurs biologiques dans le cadre de la stérilisation des produits finis et d'autres processus de stérilisation associés, à savoir la stérilisation d'articles destinés à être en contact direct avec le produit stérilisé final. Il ne couvre pas l'utilisation d'indicateurs biologiques pour la validation de la stérilisation d'autres types d'articles.

Les indicateurs biologiques sont des systèmes d'essai contenant des microorganismes viables (généralement des spores bactériennes), conçus pour mettre à l'épreuve un procédé de stérilisation donné, en lui opposant une résistance définie, et ainsi en vérifier l'efficacité.

Sauf indication contraire dans le présent chapitre général, les indicateurs biologiques sont destinés au développement et à la validation des procédés de stérilisation, pas à la surveillance de routine.

La validité du procédé de stérilisation et des indicateurs biologiques peut être établie par application de conditions de stérilisation réduites. Il est alors démontré qu'une faible proportion des microorganismes contenus dans l'indicateur biologique a survécu. En revanche, aucun microorganisme viable ne doit avoir survécu après application du procédé de stérilisation validé (voir section 3-1-2).

Les spores bactériennes sont des formes de vie résistantes, qu'il est possible de produire, de standardiser et de conserver pendant une longue durée dans des conditions appropriées.