



Groupe de travail sur le contrôle des médicaments et les inspections

Version finale de l'annexe 17 du guide communautaire des bonnes pratiques
de fabrication

Intitulé : Libération paramétrique

Premières discussions dans le cadre du PIC/S	juin 1998- août 1999
Consultation avec réunion ad-hoc des services d'inspection des BPF	septembre 1999 – février 2000
Version révisée	mars 2000
Libération en vue de la consultation par l'industrie	6 avril 2000
Délai proposé en vue des commentaires	septembre 2000
Nouvelle version à l'issue de la consultation	janvier 2001
Version finale après consultation avec réunion ad-hoc des services d'inspection des BPF	février 2001
Communication au Comité pharmaceutique	juillet 2001
Date proposée de mise en application	janvier 2002

À noter que le présent document a été élaboré en association avec le PIC/S. Celui-ci doit être lu conjointement avec la note CPMP/QWP/3015/99 relative aux directives applicables à la libération paramétrique adoptée par le CSP en février 2001. Voir <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>

Sommaire

	page
1. Principe	3
2. Libération paramétrique	3
3. Libération paramétrique applicable aux produits stériles	3
4. Glossaire	5

1. Principe

1.1 La définition du concept de libération paramétrique présentée dans cette annexe se fonde sur celle proposée par l'Organisation Européenne pour la Qualité : " système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique."

1.2. La libération paramétrique doit satisfaire aux exigences de base des BPF, ainsi qu'aux annexes applicables et aux directives suivantes.

2. Libération paramétrique

2.1. Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.

2.2. La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques, comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF.

3. Libération paramétrique des produits stériles

3.1. La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que des conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.

3.2. En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.

3.3. La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.

3.4. Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.

3.5. La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la Pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.

3.6. Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains

cas, un nouveau produit peut ne présenter qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité, lorsque les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.

3.7. Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité axée sur une évaluation de la libération de produits non-stérilisés doit être pratiquée.

et

3.8. Le fabricant doit posséder un historique de conformité aux BPF.

3.9. L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système d'assurance de la stérilité ou un système semblable, doivent être pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.

3.10. Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présents sur le site de production et de stérilisation.

3.11. La conception et la validation initiale du produit doivent assurer que l'intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.

3.12. Le système de maîtrise des changements doit exiger un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.

3.13. Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.

3.14. Aucune confusion ne doit être possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.

3.15. La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.

3.16. Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :

- le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés.
- toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste.
- tous les appareils de mesure étaient étalonnés.
- le stérilisateur était validé pour la charge traitée.

3.17. Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.

4. Glossaire

Libération paramétrique

Système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique.

Système d'assurance de la stérilité

Ensemble des dispositions prises pour assurer la stérilité des produits. En ce qui concerne les produits stérilisés dans leur récipient final, celles-ci incluent généralement les étapes suivantes :

- (a) Conception du produit.
- (b) Connaissance et, si possible, contrôle de la contamination microbienne des matières premières et des substances intervenant dans la fabrication (ex. gaz et lubrifiants).
- (c) Contrôle de la contamination du procédé de fabrication en vue d'éviter l'entrée de microorganismes et leur prolifération dans le produit. La réalisation de cet objectif passe généralement par le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec les produits, la prévention de la contamination aéroportée par la manipulation dans des salles propres, l'utilisation de délais de contrôle des procédés et, le cas échéant, des opérations de filtration.
- (d) Prévention de la confusion entre les flux de produits stériles et non stériles.
- (e) Préservation de l'intégrité du produit.
- (f) Procédé de stérilisation.
- (g) La totalité du système de qualité, qui englobe le système d'assurance de stérilité, par ex. la maîtrise des changements, la formation, les procédures écrites, les contrôles libératoires, l'entretien préventif planifié, l'analyse des modes de défaillance, la prévention des erreurs humaines, la validation, l'étalonnage, etc.