

WHO/VSQ/97.02  
ORIGINAL : ANGLAIS  
DISTR. : GÉNÉRALE

# Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Partie 2 : Validation



Vaccins et Produits Biologiques

Organisation mondiale de la Santé

WHO/VSQ/97.02  
ORIGINAL : ANGLAIS  
DISTR. : GÉNÉRALE

# Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Partie 2 : Validation



Vaccins et Produits Biologiques

Organisation mondiale de la Santé

---

Le Département Vaccins et produits biologiques  
remercie les donateurs dont l'appui financier à but non spécifié  
a rendu possible l'élaboration du présent publication.

Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)  
Partie 1 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication  
Partie 2 : Validation

*Numéros de référence pour les commandes :*

*Partie 1 : WHO/VSQ/97.01*

*Partie 2 : WHO/VSQ/97.02*

La présente publication a été élaborée par l'ancien service  
Fourniture et Assurance de la Qualité des Vaccins  
du Programme mondial des Vaccins et Vaccinations

Elle fait désormais partie de la documentation de  
l'équipe Accès aux technologies  
du Département Vaccins et produits biologiques

(Version anglaise imprimée en mai 2001)

**Cette publication est disponible sur Internet :**

[www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)

**Pour commander des exemplaires, s'adresser à :**

Organisation mondiale de la Santé  
Département Vaccins et produits biologiques  
CH-1211 Genève 27 (Suisse)

• *Télécopie* : +41 22 791 4227 •

• *Adresse électronique* : [vaccines@who.int](mailto:vaccines@who.int) •

© Organisation mondiale de la Santé, 1997

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS –que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées à l'unité Publications, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

# Table des matières

<i>Abréviations</i> .....	v
<b>1. Introduction et objet du guide</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Validation</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Protocoles</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Plan directeur des validations</b> .....	<b>5</b>
<b>6. Contrôle des modifications</b> .....	<b>6</b>
<b>7. Systèmes et matériels de l'établissement</b> .....	<b>7</b>
7.1 Qualification des installations (QI).....	7
7.2 Qualification opérationnelle (QO) .....	8
7.3 Qualification des performances (QP).....	8
<b>8. Modèle de protocole pour la qualification des installations</b> .....	<b>9</b>
<b>9. Modèle de protocole pour la qualification opérationnelle</b> .....	<b>14</b>
<b>10. Modèle de protocole pour la qualification des performances</b> .....	<b>24</b>
<b>11. Systèmes et matériels : exemples de protocoles de QI, QO et QP</b> .....	<b>32</b>
11.1 Systèmes : QI, QO et QP du système de chauffage, ventilation, climatisation (CVC) .....	32
11.2 Gros matériel : QI, QO et QP des autoclaves.....	41
11.3 Petit matériel : QI et QO d'un pH-mètre .....	46
11.4 Normes exigées d'ordinaire pour d'autres matériels et systèmes.....	49
<b>12. Validation des procédés</b> .....	<b>53</b>
<b>13. Modèle de protocole de validation d'un procédé</b> .....	<b>55</b>
<b>14. Normes exigées d'ordinaire pour la validation d'un procédé</b> .....	<b>63</b>
<b>15. Validation des essais analytiques</b> .....	<b>65</b>
<b>16. Modèle de protocole de validation des essais analytiques</b> .....	<b>70</b>
<b>17. Autres types de données de validation</b> .....	<b>76</b>
17.1 Validation concomitante.....	76
17.2 Validation rétrospective .....	76
17.3 Validation au laboratoire d'essai et validation pilote .....	77

<b>Annexe 1 : Documents exigés .....</b>	<b>79</b>
<b>Annexe 2 : Liste des validations demandées par trois fabricants de vaccins .....</b>	<b>83</b>
<b>Annexe 3 : Bibliographie .....</b>	<b>86</b>
<b>Annexe 4 : Glossaire.....</b>	<b>90</b>
<b>Annexe 5 : Protocoles de validation fournis par un fabricant de vaccins .....</b>	<b>96</b>

# Abréviations

AQ	Assurance de la qualité
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CQ	Contrôle de la qualité
FO	Formules originales
GQ	Gestion de la qualité
MON	Mode opératoire normalisé
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PE	Pharmacopée européenne
USP	United States Pharmacopoeia



---

# 1. Introduction et objet du guide

Le présent document a pour objet d'aider les fabricants de vaccin à élaborer et à réaliser les études de validation exigées dans le cadre des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Les auteurs ont consulté nombre de publications de l'OMS, de réglementations et lignes directrices relatives aux BPF ainsi que des études sur le concept et les méthodes de validation dans l'industrie pharmaceutique pour rédiger le présent guide. Toutes les références se trouvent à l'annexe 3. Nous mettrons ici l'accent sur les normes de validation de l'OMS.

Le guide passe en revue le type et la portée des validations requises pour les BPF et l'élaboration d'un plan directeur de validation et donne des modèles pour la qualification des systèmes et du matériel, des protocoles de validation des procédés et des essais analytiques et des exemples de normes habituelles pour diverses études de validation. Il ne couvre pas la validation des systèmes informatisés.

En plus de ces exemples, les fabricants ayant collaboré au guide ont fourni une liste de leurs documents de validation et l'un d'eux a également donné plusieurs documents en exemple. La présentation de ces listes et exemples a pour but d'aider les fabricants à élaborer la gamme complète des documents de validation et d'information sur les performances et les données à enregistrer. Les fabricants peuvent s'en servir pour préparer ou réviser leurs protocoles de validation. Ils peuvent également y faire appel pour vérifier la qualification des installations (QI) et la qualification opérationnelle (QO) des services offerts par les fournisseurs de matériel neuf.

Le présent guide constitue la deuxième partie du guide sur les BPF, la première portant sur les modes opératoires normalisés (MON) et les formules originales de fabrication.



---

## 2. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». Les BPF couvrent l'ensemble du procédé de fabrication : définition de celui-ci ; validation des étapes critiques de la fabrication ; locaux, stockage, transport ; qualification et formation appropriées du personnel pour la production et le contrôle de la qualité ; services de laboratoires suffisants ; relevés établissant que toutes les étapes requises pour les procédures et les instructions ont bien été suivies ; dossiers de fabrication et de distribution des lots permettant de retracer l'historique complet des produits ; systèmes de rappel des lots et enquêtes sur les réclamations.

Le principe directeur des BPF, c'est que la qualité doit être un élément intrinsèque du produit et non une simple caractéristique révélée par des tests. Il en résulte que le produit doit non seulement répondre aux spécifications finales, mais également être fabriqué dans les mêmes conditions et en suivant les mêmes procédures à chaque fois. Il y a de nombreux moyens de contrôler ce point – la validation dans le cadre des BPF consiste à s'assurer que les établissements, leurs systèmes, leur matériel, les procédés et les méthodes d'essai sont bien contrôlés pour pouvoir fabriquer uniformément des produits de qualité.

---

## 3. Validation

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation. Il faudra faire des validations distinctes pour le lyophilisateur, en tant qu'élément du matériel, et le processus de lyophilisation, de même pour le nettoyage de la verrerie et le nettoyage du bâtiment ou pour le processus de stérilisation et le test de stérilité. Il faut montrer que chaque étape du processus de fabrication d'un produit médicamenteux se déroule comme prévu. Les études de validation vérifient les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste toujours sous contrôle. Une fois que le système ou le procédé ont été validés, leur maîtrise est censée être acquise définitivement, dans la mesure où aucune modification n'intervient. En cas de modifications, de problèmes, de remplacement du matériel ou de déplacement de celui-ci, il faut entreprendre une revalidation. Le matériel et les processus critiques font l'objet d'une revalidation systématique à intervalles réguliers pour établir que le procédé reste bien maîtrisé.

On peut établir la validité des systèmes/matériels/essais/procédés au moyen d'études prospectives, concomitantes ou rétrospectives. La validation prospective recouvre les données recueillies d'après un protocole planifié. Il s'agit de la méthode la plus sûre et c'est celle qui est présentée dans ce guide.

---

## 4. Protocoles

Un protocole est un ensemble d'instructions écrites dépassant le cadre du mode opératoire normalisé (MON). Les MON sont les instructions écrites détaillées pour les méthodes de routine, réalisées au cours de toute activité en relation avec la fabrication de produits pharmaceutiques. Un protocole décrit en détail une étude globale et planifiée pour examiner l'uniformité du fonctionnement d'un nouveau système ou équipement, une nouvelle méthode ou l'acceptabilité d'un nouveau procédé avant sa mise en œuvre. Les protocoles comprennent des informations générales développées, expliquent les raisons et les objectifs de l'étude, donnent une description complète des méthodes à suivre, fixent les paramètres à mesurer, décrivent la manière d'analyser les résultats et fournissent des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions. Les études de validation ou de stabilité et les essais cliniques sont des exemples de protocoles écrits dans l'industrie pharmaceutique. Les protocoles de validation sont importants pour garantir l'obtention des preuves documentées démontrant que les performances d'un élément du matériel, d'un système, d'un procédé ou d'une méthode sont constantes au niveau spécifié.

---

## 5. Plan directeur des validations

Le plan directeur des validations est un document couvrant l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations. Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (qualification des installations (QI), qualification opérationnelle (QO), qualification des performances (QP) pour le matériel et les systèmes ; validation des procédés ; validation des essais analytiques) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux. Certains matériels ou appareils ne requièrent que la qualification des installations et la qualification opérationnelle et l'on peut parfois se contenter de quelques paramètres pour les tests analytiques. Tout ceci doit être expliqué dans le protocole principal, à côté des principes permettant de déterminer les qualifications requises pour chaque type de matériel et de la désignation des personnes qui décideront des validations à réaliser.

Le plan directeur des validations doit indiquer les raisons et le moment auquel il faut effectuer des revalidations, qu'il s'agisse de modifications ou de déplacements du matériel ou des systèmes, de changements apportés aux procédés ou au matériel employé ou bien de modifications des méthodes d'essai ou du matériel utilisé pour les tests.

En cas de mise en place d'un nouveau processus ou système, une qualification de la conception peut s'avérer nécessaire. Le plan directeur des validations doit prévoir des lignes directrices à ce sujet. Ce type de qualification sera nécessaire au moment de planifier ou de choisir du matériel ou des systèmes pour s'assurer que les éléments retenus auront la capacité suffisante pour fonctionner dans le but recherché et qu'ils serviront de manière satisfaisante au fonctionnement ou aux opérations d'un autre élément ou processus. Par exemple : i) les circuits d'eau doivent produire suffisamment d'eau de la qualité requise pour répondre aux exigences de l'établissement : production, essais, production de vapeur ou alimentation d'un second système de production d'une eau d'une plus grande qualité encore ; ii) un générateur de vapeur doit produire de la vapeur en quantité suffisante et de la qualité requise pour répondre aux besoins de l'autoclavage ou du nettoyage à la vapeur des installations ; iii) le matériel retenu pour une opération en particulier doit être placé dans un espace et avec un accès suffisant pour permettre le nettoyage et un entretien satisfaisants.

Le plan directeur des validations doit aussi prévoir l'ordre dans lequel chaque élément de l'établissement est validé. Par exemple, il convient de valider les circuits d'alimentation en eau avant le matériel ou appareil alimenté. Il faut procéder dans l'ordre aux QI, QO et QP : le plan directeur doit prévoir comment réagir à toute variation par rapport à ces qualifications et préciser l'intervalle maximal de temps autorisé entre chaque validation.

---

## 6. Contrôle des modifications

L'étude de qualification ou de validation est conçue pour des paramètres bien définis et mesure des résultats bien spécifiés. Toute modification apportée à du matériel, des systèmes, des processus ou des méthodes peut changer les paramètres et influencer sur les résultats escomptés. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé. Le « contrôle des modifications » doit donc être une procédure formelle suivant une méthode déterminée au préalable décrite dans le document sur l'assurance de la qualité (par exemple dans un MON de l'assurance de la qualité ou dans le plan directeur des validations). La procédure pour le contrôle des modifications doit comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement, avec sa justification et l'impact escompté sur la fonction, l'opération ou les performances. Il revient au service demandeur du changement de préparer la proposition qui sera ensuite examinée, puis approuvée par le Département Assurance de la qualité, la direction et d'autres services intéressés (par exemple une équipe de contrôle des modifications). Il faut prendre en compte les conséquences de la modification sur le système ou le processus étudié, de même que les répercussions plus larges pour d'autres systèmes et procédés de l'établissement. Selon l'importance de la modification, la revalidation du système/processus ou d'autres systèmes pourra s'avérer nécessaire. Aucune modification ne doit être apportée à aucun matériel/système/essai/procédé sans examen formel de celle-ci et sans avoir été approuvée par le contrôle des modifications.

---

# 7. Systèmes et matériels de l'établissement

Les protocoles de validation du matériel et des systèmes se répartissent normalement en trois parties : qualification des installations, qualification opérationnelle et qualification des performances, abrégées en QI, QO et QP. Pour les systèmes et le matériel, la qualification des performances équivaut souvent à la validation. Selon le fonctionnement et l'utilisation de certains matériel, il arrive que seules la QI et la QO soient requises. Pour le matériel dont l'utilisation suffit à révéler un fonctionnement correct et qui est contrôlé ou calibré à intervalles réguliers (pH-mètres, incubateurs, centrifugeuses, congélateurs), on se contente de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle. Les systèmes d'aération ou d'alimentation en eau ou en vapeur ou le gros matériel exécutant des procédures d'appui critiques, comme la stérilisation (autoclave ou four), la dépyrogénéation (four ou tunnel) ou la lyophilisation, demandent une qualification des installations, des opérations et des performances.

Le tableau suivant dresse la liste des différents systèmes et matériels utilisés habituellement et demandant une qualification des performances.

<u>Systèmes</u>	<u>Matériel</u>
Air (CVC*)	Autoclave
Air comprimé	Four ou tunnel à dépyrogénéation
Vapeur purifiée	Lyophilisateur
Vapeur brute	Centrifugeuse à écoulement continu
Eau purifiée	
Eau pour préparations injectables	
Système central de mise sous vide	

\* chauffage, ventilation et climatisation

Chaque protocole de QI, QO ou QP donne la méthode spécifique à suivre, les informations à enregistrer, un ensemble de critères d'acceptation et la liste du matériel, des équipements et des documents nécessaires pour réaliser la validation.

## 7.1 Qualification des installations (QI)

Ce document doit être rédigé pour tout matériel et système intervenant dans des processus critiques et utilisé dans l'établissement, par exemple systèmes CVC, autoclave ou pH-mètre. La QI doit dresser la liste de toutes les informations concernant l'identification, la localisation, les exigences d'exploitation et les dispositifs de sécurité du matériel.

---

Le protocole de QI établi pour chaque élément du matériel ou des systèmes énumère le nom, la description, le modèle et les numéros d'identification, la localisation, les raccordements, les exigences d'exploitation et tout dispositif de sécurité du système/matériel devant être documenté. Il doit vérifier que l'objet ou matériel correspond bien aux spécifications d'achat et que tous les plans, manuels, listes de pièces détachées, adresses des vendeurs, coordonnées et autres informations pertinentes sont disponibles.

## **7.2 Qualification opérationnelle (QO)**

Ce document décrit les informations requises pour établir, preuves à l'appui, que tous les éléments d'un système ou tout matériel fonctionnent bien comme prévu. Cela implique de tester tous les témoins du fonctionnement normal, tous les points d'alerte, tous les interrupteurs et écrans, tous les témoins d'interaction et toute autre indication des mécanismes et du fonctionnement. Il doit fournir la liste des MON (ou se référer aux instructions spécifiques du manuel) pour l'exploitation, l'entretien et l'étalonnage, donner des informations sur les instructions à donner aux opérateurs, ainsi que les instructions pour les tests dynamiques ou statiques destinés à montrer que le matériel fonctionne comme prévu dans des conditions normales. Il faut définir des spécifications et des critères d'acceptation pour toutes les opérations. Le document relatif à la QO doit renfermer des informations sur l'étalonnage du matériel ou du système, les activités avant exploitation, le fonctionnement habituel et les critères d'acceptation.

## **7.3 Qualification des performances (QP)**

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle.

Le document décrit la ou les méthodes utilisées pour démontrer qu'un système ou qu'un élément donne uniformément les résultats requis et répond aux normes spécifiques lors d'une utilisation habituelle et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables. La QP doit comprendre une description des procédures préliminaires requises, le détail des tests à effectuer et les critères d'acceptation pour chacun d'eux. La QP impose également que tout matériel d'appoint utilisé au cours de la qualification ait été validé (par exemple le système de production de vapeur avant de pouvoir valider un autoclave).

---

# 8. Modèle de protocole pour la qualification des installations

Le modèle ci-dessous décrit les conditions à observer pour la qualification des installations en ce qui concerne le matériel, les équipements et les systèmes. Il donne toutes les informations nécessaires pour rédiger un MON intitulé « Comment procéder à la qualification des installations ».

<b>Nom de l'établissement :</b>	<b>page _ / _</b>
Protocole de validation N° _____ Qualification des installations	
Titre _____	
Auteur du protocole _____	
Visa du département _____	Date _____
Visa de l'assurance de la qualité _____	Date _____
<b>Objectif</b>	
Veiller à ce que l'installation du système/du matériel soit conforme aux spécifications d'achat et à la documentation du fabricant et démontrer, preuves à l'appui, que le matériel répond aux caractéristiques techniques.	
<b>Application</b>	
A effectuer au moment de l'installation, d'une modification ou d'un déplacement.	
<b>Responsabilités</b>	
La personne qui supervise l'installation réalise les tests de qualification et consigne les informations.	
Le technicien responsable vérifie les informations et rédige le rapport.	
L'assurance de la qualité examine et approuve le protocole et le rapport de QI.	



Système/Matériel \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

a) Description du système/matériel/appareil à installer : description générale des fonctions et des principaux éléments

---

---

---

---

---

b) Liste des principaux éléments

1 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

3 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

4 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

5 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

6 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

c) Description des installations d'appoint éventuelles (plomberie, raccordements, adduction d'eau)

1 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

3 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

4 \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

**Méthode :**

Etablir une liste de contrôle pour tous les éléments et composants, y compris les pièces détachées, conformément au bon d'achat et aux spécifications du fabricant.

Noter les informations pour chaque pièce, composant, matériel auxiliaire et installation d'appoint et les comparer avec les spécifications du fabricant.

Enregistrer tout écart du système ou du matériel.

Etablir un rapport sur ces écarts, comprenant une justification de l'acceptation éventuelle et leur incidence sur le fonctionnement.

Etablir un rapport de qualification, devant comprendre : les dates de début et de fin de l'étude ; les observations ; les problèmes rencontrés ; l'ensemble de l'information recueillie ; un résumé du rapport sur les écarts ; les résultats des tests ; les données provenant des échantillons, le cas échéant ; la localisation des données d'origine ; les informations pertinentes pour l'étude ; les conclusions sur la validité de l'installation.

Soumettre le rapport au Département Assurance de la qualité en vue de son approbation.

Liste de contrôle du composant N° \_\_\_\_\_ Nom \_\_\_\_\_ N° de code \_\_\_\_\_

Fonction du composant : \_\_\_\_\_

		Demandé/ commandé	En place	Ecart
1	N° du modèle/de série			
2	Spécifications			
3	Manuel/brochure			
4	Plans			
5	Câblage			
6	Alimentation et fusibles			
7	MON MON de l'entretien MON de l'étalonnage (ou manuel de référence)			
8	Contrôle intrants/produits			
9	Normes environnementales			
10	Equipement ou instruments\ pour le test			
11	Fournitures et services			
12	Liste des pièces détachées, numéros des pièces et fournisseurs			
13	Autres informations			

(2-01)

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Ecart : \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

---

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des installations  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport sur les écarts**

Écarts :

Justification pour les accepter :

Incidence sur le fonctionnement :

Auteur : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

---

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des installations  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport sur la qualification des installations**

Résultats :

Conclusions :

Auteur : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Visa de l'AQ : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

---

# 9. Modèle de protocole pour la qualification opérationnelle

Le modèle ci-dessous décrit les conditions à observer pour la qualification opérationnelle du matériel, des équipements et des systèmes. Ce formulaire donne toutes les informations nécessaires pour rédiger un MON intitulé « Comment procéder à la qualification opérationnelle ».

<b>Nom de l'établissement :</b>	<b>page</b> _ / _
Protocole de validation n° _____ Qualification opérationnelle	
Titre _____ _____	
Auteur du protocole _____	
Visa du département _____	Date _____
Visa de l'AQ _____	Date _____
<b>Objectif</b>	
Déterminer que le système, le matériel ou la machine fonctionne selon ses spécifications et consigner toutes les informations et données pertinentes pour démontrer son bon fonctionnement.	
<b>Application</b>	
A effectuer après l'installation ou après une modification ou un déplacement, après avoir terminé la qualification des installations.	
<b>Responsabilités</b>	
La personne chargée de faire fonctionner le système, le matériel ou la machine effectue la procédure de qualification et enregistre les données.	
Le supérieur surveille le déroulement de l'étude, vérifie les données consignées et rédige le rapport sur les écarts et le rapport de qualification opérationnelle.	
Le Département Assurance de la qualité examine et approuve le protocole et le rapport de QO.	

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification opérationnelle  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

### Matériel, équipement, documents

Liste du matériel d'étalonnage requis (tableau 1)

Matériel et fournitures requis pour réaliser la qualification opérationnelle

1 _____	N° de code _____
2 _____	N° de code _____
3 _____	N° de code _____
4 _____	N° de code _____
5 _____	N° de code _____
6 _____	N° de code _____

MON et fiches techniques pour le fonctionnement normal du système testé (tableau 2).

Fiches de formation établissant que les opérateurs ont bien été formés (tableau 2).

Manuels relatifs au matériel (tableau 2).

### Méthode

Tester et consigner les données en relation avec l'étalonnage des appareils et instruments (tableau 1).

Tester et consigner les conditions de fonctionnement aux points de contrôle et d'alerte (tableau 3).

Tester et consigner le produit ou le rendement (tableau 4).

Dresser la liste des étalonnages et des normes à effectuer pour le système testé et consigner les résultats (tableau 5).

Mesurer et consigner les résultats des tests spécifiques du système en situation normale et en situation la plus défavorable, selon les prescriptions (tableau 6).

Consigner tout écart observé dans les procédures réalisées.

Etablir un rapport sur les écarts comprenant la justification de leur acceptation et leur incidence sur le fonctionnement.

Etablir un rapport de qualification opérationnelle devant comprendre : les dates de début et de fin de l'étude ; les observations ; les problèmes rencontrés ; l'ensemble de l'information recueillie ; un résumé du rapport sur les écarts ; les résultats des tests de contrôle et d'alerte ; les données provenant des échantillons, le cas échéant ; la localisation des données d'origine ; les informations pertinentes pour l'étude ; les conclusions sur le fonctionnement du système, de l'appareil ou du matériel.

Soumettre le rapport à l'AQ pour examen et approbation.



**Préparation**

**Tableau 2 : Vérification des documents**

Titre et numéro du MON	Emplacement du fichier	Date d'approbation AQ/CQ
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Fiches de formation

Cours sur le MON n°	Nom de l'employé	Date
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Marque et modèle du matériel	Existence d'un manuel
_____	O [ ] N [ ]
_____	O [ ] N [ ]
_____	O [ ] N [ ]

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Ecart : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_









**Tableau 6 : Test particulier au matériel, appareil ou système**

Test en conditions normales :

Test en situation la plus défavorable :  
(par exemple redémarrage, retour à la température, centrifugeuse déséquilibrée)

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Ecart : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification opérationnelle  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport sur les écarts**

Ecart(s) :

Justification pour les accepter :

Incidence sur le fonctionnement :

Auteur : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification opérationnelle  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport de qualification opérationnelle**

Résultats :

Conclusions :

Auteur : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Visa de l'AQ : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

---

# 10. Modèle de protocole pour la qualification des performances

Le modèle ci-dessous décrit les conditions à observer pour la qualification des performances du matériel, des équipements et des systèmes. Ce formulaire donne toutes les informations nécessaires pour rédiger un MON intitulé « Comment procéder à la qualification des performances ».

<b>Nom de l'établissement :</b>	<b>page _ / _</b>
_____ Protocole de validation N° _____                      Qualification des performances	
Titre _____ _____	
Auteur du protocole _____	
Visa du département _____	Date _____
Visa de l'assurance de la qualité _____	Date _____
<b>Objectif</b>	
<p>Déterminer que le système, le matériel ou l'appareil donne les résultats prévus en le faisant fonctionner de manière répétée suivant le programme prévu et en consignnant toutes les données et informations pertinentes.</p> <p>Les résultats doivent démontrer que les performances sont conformes aux caractéristiques déterminées au préalable dans les conditions normales et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables.</p>	
<b>Application</b>	
<p>S'effectue une fois que la qualification des installations et la qualification opérationnelle ont été faites et approuvées.</p> <p>A faire après l'installation, après toute modification ou déplacement, ou dans le cadre de la revalidation à intervalles réguliers.</p> <p>Tout élément d'un équipement doit être validé avant d'être utilisé pour un autre matériel ou système dans le cadre de la validation de ce dernier (par exemple les systèmes d'alimentation en eau pour les générateurs de vapeur ou le générateur de vapeur pour un autoclave).</p>	

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des performances  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Responsabilités**

La personne chargée de faire fonctionner le système, l'appareil ou le matériel conduit les opérations de qualification et consigne l'information.

Le supérieur surveille l'étude, vérifie l'enregistrement des données et rédige le rapport sur les écarts et le rapport de qualification des performances.

Le Département Assurance de la qualité examine et approuve le protocole et le rapport de qualification des performances.

**Matériel, équipement, documents**

MON pour le fonctionnement normal du matériel, de l'appareil ou du système en cours de test (fiches d'enregistrement des données, tableaux, diagrammes, matériel et équipement nécessaire). Joindre des doubles.

Liste des MON :

---

---

---

---

---

---

---

MON particuliers aux tests de performance (avec les fiches d'enregistrement des données, les tableaux, les diagrammes, le matériel et l'équipement nécessaire, les calculs, les analyses statistiques à faire, les caractéristiques déterminées au préalable, les critères d'acceptation). Joindre des doubles.

Liste des MON :

---

---

---

---

---

---

---



**Méthode**

Matériel : le faire fonctionner trois fois pour chaque type d'utilisation (configuration ou chargement) et consigner toutes les données requises et tout écart éventuel.

Systèmes : les faire fonctionner pendant 20 jours consécutifs, en consignant toutes les données et tout écart éventuel.

Etablir la fiche technique d'observations (tableau 1).

**Evaluation**

Joindre toutes les fiches techniques remplies et signées.

Remplir la fiche technique d'observations (tableau 1).

Faire tous les calculs et toutes les analyses statistiques requises (tableau 2).

Comparer avec les critères d'acceptation (tableau 3).

Etablir un rapport sur les écarts comprenant la justification de leur acceptation et leur incidence sur le fonctionnement.

Etablir un rapport de qualification des performances devant comprendre : les dates de début et de fin de l'étude ; les observations ; les problèmes rencontrés ; l'ensemble de l'informations recueillie ; le résumé du rapport sur les écarts ; les résultats des tests ; la conformité éventuelle aux critères d'acceptation ; la localisation des données à l'origine ; toute autre information pertinente ; les conclusions sur la validation du matériel, de l'appareil ou du système.

Soumettre le rapport de qualification des performances au Département Assurance de la qualité pour étude et approbation.

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des performances  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Tableau 1 : Fiche technique d'observations (à rédiger pour la procédure en cours de test)**

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des performances  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Tableau 2 : Calculs et analyses statistiques**

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_



Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des performances  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport sur les écarts**

Ecart(s) :

Justification pour les accepter :

Incidence sur le fonctionnement, la fonction ou le processus :

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Qualification des performances  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport de qualification des performances**

Résultats :

Conclusions :

Effectué par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

---

# 11. Systèmes et matériels : exemples de protocoles de QI, QO et QP

## 11.1 Systèmes : QI, QO et QP du système de chauffage, ventilation et climatisation (CVC)

<b>QI de CVC</b>
<b>Objectifs</b> <p>Démontrer que le système de CVC installé dans le bâtiment___, constitué de ___ unités de traitement de l'air des modèles n° ___, correspond aux caractéristiques techniques à l'achat et aux documents du fabricant et établir, preuves à l'appui, que le matériel répond bien à ces spécifications.</p>
<b>Application</b> <p>Lors de l'installation, la modification, le remplacement ou le déplacement de tout élément du système de CVC.</p>
<b>Responsabilités</b> <p>L'ingénieur de l'établissement est chargé de rédiger le protocole, de superviser la réalisation de la QI, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QI.</p> <p>Le Département Assurance de la qualité approuve le protocole, puis examine les données et les conclusions et donne son visa.</p>
<b>Système/matériel</b> <p>Unités de traitement de l'air</p> <p>a) Description :</p> <p>Pour chaque unité, la décrire et dresser une liste des unités et des salles en mentionnant la qualité de l'air fourni. Le tout est inscrit dans un tableau de la salle pour le CVC :</p>

### QI de CVC (suite)

	Salle n° 1	Salle n° 2	Salle n° 3
Nom de la salle			
Numéro de l'unité			
Classe			
Surface (m <sup>2</sup> )			
Hauteur			
Pression			
Température (+/- 2 °C)			
Humidité relative (%)			
Air évacué traité			
Pression d'air évacué			
Flux d'air entrant			
Vitesse moyenne dans la salle			
Modifications de l'air +/- 20 %			

b) Eléments habituels de chaque unité :

- 1) ventilateur introducteur
- 2) préfiltre
- 3) spirale chauffante
- 4) spirale de refroidissement
- 5) filtres HEPA dans les diffuseurs.

c) Décrire tout matériel d'appoint nécessaire : électricité, eau, prises d'air, etc.

#### Méthode

Pour chaque unité, remplir la liste de contrôle déjà établie en y inscrivant les spécifications mécaniques et électriques, des schémas, etc. (décrits en détail dans le modèle de QI), pour chaque composant énuméré dans le formulaire.

La liste de contrôle des composants donne la place de consigner toutes les informations nécessaires et les écarts éventuels observés au cours de la vérification de l'installation.

#### Rapports

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, rédige le rapport sur les écarts et celui pour la qualification de l'installation et soumet le tout à l'AQ.



---

## QO de CVC

### Objectif

Déterminer que le modèle de CVC n° \_\_\_\_ fonctionne bien selon les spécifications techniques et consigner toutes les données et informations pertinentes établissant ce point.

### Application

S'effectue après la réalisation et l'approbation de la QI :

- a) pour l'installation, la modification, le remplacement ou le déplacement de tout composant du système de CVC ;
- b) revalidation chaque année ;
- c) s'il y a un problème de contamination.

### Responsabilité

L'ingénieur de l'établissement est chargé de rédiger le protocole, de superviser la réalisation de la QO, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QO.

Le Département Assurance de la qualité approuve le protocole, puis examine les données et les conclusions et donne son visa.

### Matériel, équipement, documents

- a) Exemples du matériel d'étalonnage requis : capteurs pour mesurer l'humidité, la température, la pression statique.
- b) Faire une liste du matériel nécessaire pour réaliser les fonctions opérationnelles.
- c) Exemples de MON à se procurer :
  - MON n° \_\_\_\_: Fonctionnement et entretien des unités de traitement de l'air
  - MON n° \_\_\_\_: Etalonnage du capteur thermique
  - MON n° \_\_\_\_: Etalonnage du capteur mesurant l'humidité
  - MON n° \_\_\_\_: Etalonnage du capteur mesurant la pression statique.
- d) Fiches de formation du personnel responsable du fonctionnement et de l'entretien des unités d'aération.
- e) Manuels des composants des systèmes.

---

### **QO de CVC (suite)**

#### **Méthode :**

Instruments indispensables pour l'étalonnage : capteurs différentiels de pression statique, capteurs de température, capteurs d'humidité, capteurs de pression pour les filtres HEPA et les préfiltres.

Points de contrôle à vérifier habituellement : interrupteur et modulateur ; vérification du redémarrage pour tous les ventilateurs, les clapets d'air, les commutateurs pour la circulation d'air, les chauffages électriques, l'alimentation électrique d'urgence, les vannes électromagnétiques, la régulation thermique.

Points d'alerte à vérifier habituellement : alarmes thermiques (température trop basse ou trop élevée), détecteurs de fumée (systèmes d'arrêt et d'alerte), contrôle et alerte pour la circulation d'air, alarme pour l'humidité (trop élevée ou trop basse).

Les tests pour la QO de tout le système doivent éprouver le fonctionnement des unités de traitement de l'air et mesurer l'air produit par le système intégré.

Si le système est informatisé, les tests pour la QO doivent comprendre le contrôle informatisé et le contrôle prioritaire manuel.

Toutes les informations et les données obtenues doivent être consignées dans les tableaux de QO.

#### **Rapports**

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, rédige le rapport sur les écarts et celui pour la qualification opérationnelle et soumet le tout au Département AQ.

---

## QP de CVC

### Objectif

Etablir que le modèle de système CVC n° \_\_\_\_ fonctionne comme prévu dans son état définitif, au repos comme en fonction pendant 20 jours de travail consécutifs ; contrôler et consigner toutes les données et informations à ce sujet. Les résultats doivent apporter la preuve que les performances répondent constamment aux spécifications techniques préalables dans les conditions normales et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables.

### Application

A réaliser après l'exécution et l'approbation de la QO. Tout matériel ou système d'appoint au CVC doit avoir été pleinement validé avant de pouvoir entreprendre la validation du CVC ;

- a) pour l'installation, la modification, le remplacement ou le déplacement de tout élément du système de CVC ;
- b) revalidation annuelle ;
- c) s'il y a un problème de contamination.

### Responsabilité

L'ingénieur de l'établissement est chargé de rédiger le protocole, de superviser l'exécution de la QP, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QP.

Le Département AQ est chargé d'approuver le protocole, d'examiner et d'homologuer les données et les conclusions, ainsi que de prévoir les revalidations.

### Matériel, équipement, documents

Le matériel requis est constitué de tous les articles utilisés habituellement pour tester la qualité de l'air au niveau des particules et des micro-organismes ou pour exécuter les opérations manuelles ou informatisées destinées à contrôler la température, l'humidité, le débit d'air, l'air de compensation, etc.

Les appareils destinés à mesurer la qualité de l'air dans l'établissement doivent, avant emploi, avoir été étalonnés, documents à l'appui :

micromanomètre ou manomètre différentiel  
anémomètre thermique  
anémomètre à ailettes  
micro-ohmmètre avec hotte  
compteur de particules  
échantillonneur d'air pour la microbiologie et boîtes de Petri

Enregistrement de l'heure, de la température et de la pression.

Avant d'entreprendre la qualification des performances, il faut préparer et faire approuver des MON pour chaque méthode d'essai, pour le fonctionnement et l'étalonnage du matériel utilisé, pour les données à consigner et pour les critères d'acceptation.

## **QP de CVC (suite)**

### **Documents de référence :**

IES: Contamination Control Division Recommended Practice 006.2 Testing Cleanrooms.

IES: Contamination Control Division Recommended Practice 023.1 Microorganisms in Cleanrooms.

OMS : Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Série de Rapports techniques, n° 823, annexe 1, 1992.

### **Méthode**

Pour cette troisième partie de la validation du CVC, les tests sont destinés à montrer que la qualité de l'air est conforme aux spécifications en ce qui concerne les particules, la température, l'humidité, la numération des micro-organismes, le niveau d'éclairage, etc., et entre dans le cadre des caractéristiques et de la classification de chaque salle.

On exécute la QP de l'établissement à trois stades différents :

- « construction brute » (pas d'équipement, pas de personnel) ;
- « au repos » (bâtiment équipé, mais personnel absent et matériel ne fonctionnant pas) ;
- « en fonction » (avec le personnel et le matériel en fonction).

La liste suivante des tests (à l'exception de la numération des micro-organismes) pour la validation de la qualité de l'air provient du document de l'Institute of Environmental Sciences : Contamination Control Division Recommended Practice 006.2 Testing Cleanrooms. On trouvera également dans ce document les méthodes pour chaque test.

Les méthodes de numération des micro-organismes sont décrites dans le document de l'Institute of Environmental Sciences Document: Contamination Control Division Recommended Practice 023.1 Microorganisms in Cleanrooms. On exécute ces numérations aux stades « repos » et « en fonction » de la validation des performances.

Les normes pour le nombre des particules et des micro-organismes dans l'air des salles à atmosphère contrôlée sont extraites des Lignes directrices pour les BPF dans la Série de Rapports techniques, n° 823, de l'OMS.

Toutes les données doivent être consignées sur les fiches établies pour les MON de chaque test exécuté.

Pour obtenir la qualification des performances, le test doit donner des résultats uniformes entrant dans le cadre des spécifications techniques pendant 20 jours consécutifs de travail aux trois stades décrits plus haut (construction brute, au repos et en fonction).

### **Rapports**

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification des performances et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.

**QP de CVC (suite)**

**Classification de la qualité de l'air (tableau extrait de la Série de Rapports techniques, n° 823, de l'OMS [réf. : 39])**

Classe	Nombre maximal de particules par m <sup>3</sup>		Nombre maximal de micro organismes viables par m <sup>3</sup>
	0,5 à 5 µm	> 5 µm	
A (Poste de travail sous flux laminaire)	3 500	0	< 1
B	3 500	0	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

Pour obtenir ces qualités d'air, il convient d'appliquer les méthodes spécifiées par les autorités nationales de réglementation. Il est à noter que :

- dans les installations à flux laminaire, l'air doit se déplacer à une vitesse uniforme d'environ 0,30 m/s dans le sens vertical et environ 0,45 m/s dans le sens horizontal, la vitesse exacte dépendant du type de matériel utilisé ;
- pour atteindre les classes d'air B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit généralement être supérieur à 20 par heure dans une pièce présentant des caractéristiques de circulation d'air favorables et munie de filtres HEPA (filtres antiparticules à haute efficacité) approuvés ;
- les faibles valeurs de contamination particulaire ne peuvent être considérées comme fiables que lorsqu'un grand nombre d'échantillons d'air sont analysés ;
- les indications données pour le nombre maximal de particules correspondent approximativement au US Federal Standard 209 E (1992) comme suit : Class 100 (classes A et B), Class 10 000 (classe C), Class 100 000 (classe D).

QP de CVC (suite)

**Tableau des classifications proposées pour la qualité de l'air et les teneurs limites en micro-organismes sur les surfaces. PDA Letter (réf. : 23)\***

Proposition de l'Union européenne (UE) pour les BPF : particules totales

Classe	au repos		en fonctionnement	
	nombre maximal toléré de particules/m <sup>3</sup> égales ou supérieures à un diamètre de			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	–	3 500	–
B (a)	3 500	–	350 000	2 000
C (a)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (a)	3 500 000	20 000	–	–

a) Pour atteindre les classes d'air B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit généralement être supérieur à 20 par heure dans une pièce présentant des caractéristiques de circulation d'air favorables et munie de filtres appropriés : HEPA pour les classes A, B et C.

Il convient de fixer les niveaux d'alerte et d'action dans chaque cas particulier de fonctionnement.

**Proposition de l'USP : particules totales  
(révision en cours mars – avril 1995, page 443)  
Classes pour la qualité de l'air\***

Nom de la classe	Taille des particules égale ou supérieure à 0,5 µm		
	Règle américaine	(m <sup>3</sup> )	(pied cube)
M3.5	100	3 530	100
M4.5	1 000	35 300	2 000**
M5.5	10 000	353 000	20 000**
M6.5	100 000	3 530 000	100 000

\* D'après US Federal Standard 209 E, 11 septembre 1992

\*\* Erreur probable : 1 000 et 10 000 ?

**Micro-organismes viables – Proposition de l'USP, chapitre <1116>**

Classe		Air, ufc par m <sup>3</sup>	Surfaces, ufc par boîte contact USP (24 à 30 cm <sup>2</sup> )	Boîtes de dépôt, ufc par 4 heures (90 mm)	Gants, ufc par boîte contact	Masques, bottes, blouses, ufc par boîte contact
USP	Règle américaine					
M 3.5	100	3	3	–	3	5
M 5.5	10 000	20	5 (sol : 10)	–	20	10
M 6.5	100 000	100	–	–	–	–

**Micro-organismes viables – proposition de révision de l'annexe 1 à la directive de l'Union européenne sur les BPF**

Classe	Air, ufc par m <sup>3</sup>	Surfaces, ufc par boîte contact USP (55 mm)	Boîtes de dépôt, ufc par 4 heures (90 mm)	Gants, ufc par boîte contact (5 doigts)	Masques, bottes, blouses, ufc par boîte contact
A	< 1	< 1	< 1	< 1	–
B	10	5	5	5	–
C	100	25	50	–	–
D	200	50	100	–	–

\* Source : Regulatory and Industry News, PDA Letter, janvier 1996.

**QP de CVC (suite)**

**Tableau des tests recommandés en fonction de la qualité de l'air (IES) (réf. 17)**

Section	Tests	Flux d'air unidirectionnel	Flux d'air non unidirectionnel	Flux d'air mixte
6.1	Volume et uniformité du flux	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
	Vitesse et uniformité du flux	1, 2, 3	OPT	OPT
6.2	Fuite du filtre	1, 2	1, 2	1, 2
6.3	Numération des particules	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.4	Pressurisation	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.5	Parallélisme	1, 2	N/A	OPT (1, 2 seulement)
6.6	Intégrité	1, 2	1, 2	1, 2
6.7	Récupération	N/A	1, 2	1, 2
6.8	Dépôt de particules	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.9	Niveau d'éclairement	1, OPT (2, 3)	1, OPT (2, 3)	1, OPT (2, 3)
6.10	Niveau sonore	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.11 à 6.13	Uniformité de la température et de l'humidité	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
		OPT	OPT	OPT
6.14	Vibrations	OPT	OPT	OPT

L'ordre dans lequel sont effectués les tests dépend du choix de chacun mais certaines séquences sont optimales

N/A : ne s'applique pas dans la situation donnée

1 : test dans la phase de construction brute

2 : test au repos

3 : test en fonctionnement

OPT : Le test n'est pas obligatoire mais dépend des exigences pour le processus

## 11.2 Gros matériel : QI, QO et QP des autoclaves

### QI d'un AUTOCLAVE

#### Objectif

Démontrer que l'autoclave fabriqué par \_\_\_\_\_, modèle n° \_\_\_\_, et les accessoires installés dans le bâtiment \_\_\_\_\_, salle \_\_\_\_, répondent bien aux spécifications techniques d'achat et à la documentation du fabricant et établir, preuves à l'appui, que l'appareil a bien les spécifications requises.

#### Application

Installation, modification, remplacement ou déplacement de tout élément critique de l'autoclave.

#### Responsabilité

Le chef du département où se trouve l'autoclave est chargé de rédiger le protocole, de surveiller la réalisation de la QI, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QI.

Le Département AQ est chargé d'approuver le protocole, ainsi que d'étudier et d'approuver les données et les conclusions.

#### Systèmes/matériel

Décrire brièvement l'autoclave en indiquant le nom du fabricant, le nom et le numéro du modèle, son emplacement, le matériel qu'il servira à stériliser, les accessoires éventuels qui l'accompagne (par exemple des plateaux) ainsi que ses fonctions.

#### Liste des éléments de l'autoclave

D'ordinaire, un autoclave se compose des éléments suivants :

chambre de l'autoclave, chicanes, coque isolante, cadre, portes, joints des portes, détecteurs et capteurs de température (à résistance), graphique d'enregistrement de la température, soupapes de sécurité, pompe à vide, moteur de la porte latérale, chariot de stérilisation, multiplicateur de pression, manomètres, commandes informatisées, détecteur du niveau d'eau dans la chambre.

#### Méthode

Remplir les listes de contrôle établies à l'avance avec les caractéristiques techniques, mécaniques et électriques détaillées, les schémas, etc. (voir modèle de QI), pour chaque élément présent dans la liste du modèle de QI.

La liste de contrôle des composants individuels prévoit un espace pour consigner les informations et les écarts trouvés éventuellement au cours de la vérification de l'installation.

#### Rapports

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification de l'installation et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.



## QO d'un AUTOCLAVE

### Objectif

Démontrer que l'autoclave fabriqué par \_\_\_\_\_, modèle n° \_\_\_\_, installé dans le bâtiment \_\_\_\_\_, salle\_\_\_\_, fonctionne conformément aux spécifications techniques, déterminer la répartition de chaleur et de vapeur dans l'enveloppe externe et la chambre vide et consigner toutes les informations et données pertinentes démontrant que l'appareil fonctionne comme prévu.

### Application

- a) installation, modification, remplacement ou déplacement de tout élément essentiel de l'autoclave ;
- b) en cas de problème de contamination.

A faire après la réalisation et l'approbation de la QI.

### Responsabilité

Le chef du département où se trouve l'autoclave est chargé de rédiger le protocole, de surveiller la réalisation de la QO, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QO.

Le Département AQ est chargé d'approuver le protocole, ainsi que d'étudier et d'approuver les données et les conclusions.

### Matériel et documents

Exemples d'instruments d'étalonnage nécessaire :

thermocouples, calibre de pression, calibre de vide, capteurs de température, minuteurs, thermostat, débitmètres (les méthodes de certification doivent être référencées).

MON n° \_\_\_\_: Fonctionnement, entretien et étalonnage de l'autoclave.

Dossiers de formation du personnel chargé de faire fonctionner et d'entretenir l'autoclave.

Les instruments d'étalonnage doivent être certifiés avant de les utiliser pour étalonner l'appareil.

### Méthode

Les éléments critiques de l'autoclave à étalonner sont les suivants :

capteurs de température, capteurs de pression, manomètres, manostats, transmetteurs de pression et transmetteur d'entrée et de sortie.

Les points d'alerte à vérifier habituellement sont les suivants :

température insuffisante ou exagérée, évacuation trop longue, stérilisation trop longue, panne du système de vide, ouverture de la porte, impossibilité de lire la température, la pression ou les deux, impossibilité de lire le chargement, chambre sous pression avec la porte non scellée, inondation de la chambre, vide insuffisant pour tester les fuites éventuelles, batterie non chargée.

Tester les fonctions de l'autoclave.

---

### **QO d'un autoclave (suite)**

Tests de QO habituels (il faut avoir pour chaque test le MON spécifique et déterminer à l'avance l'emplacement des thermocouples) :

intégrité du système de fermeture de la chambre ;

vibrations des souffleurs et des moteurs ;

fermeture de sécurité de la porte ;

fuite de pression ;

élimination complète de l'air résiduel ;

trois études de répartition de la chaleur : (faire le plan de la répartition de la chaleur dans la chambre vide) ;

trois études de l'enveloppe externe : (montrer le chauffage régulier de celle-ci) ;

détermination des points froids éventuels pour les études de QP.

### **Rapports**

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification opérationnelle et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.

## QP d'un AUTOCLAVE

### Objectif

Déterminer que l'autoclave, modèle n° \_\_\_\_\_, installé dans le bâtiment \_\_\_\_, salle \_\_\_\_, donne les résultats escomptés en le faisant fonctionner plusieurs fois selon le programme prévu et en consignnant toutes les informations et données intéressantes pour les études de répartition de la chaleur et les configurations de chargement à tester et à éprouver. Les résultats doivent démontrer que les performances de l'appareil sont conformes aux spécifications données au préalable dans les conditions normales et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables.

### Application

A mettre en œuvre après que la QO a été effectuée et approuvée :

- a) installation, modification, remplacement ou déplacement de toute pièce essentielle de l'autoclave ;
- b) revalidation ;
- c) toute nouvelle configuration de chargement ;
- d) en cas de contamination.

### Responsabilité

Le chef du département où se trouve l'autoclave est chargé de rédiger le protocole, de surveiller la réalisation de la QP, de vérifier les données et de rédiger le rapport de QP.

Le Département AQ est chargé d'approuver le protocole, ainsi que d'étudier et d'approuver les données et les conclusions, puis de programmer les revalidations.

### Matériel, équipement et documents

Le matériel requis comprend tous les articles servant à la production qui seront stérilisés en routine dans l'autoclave :

verrerie, vêtements, flacons, tubulures, seringues, filtres, emballages, récipients, etc. Tous ces articles doivent être emballés ou placés dans les récipients utilisés pour les passer à l'autoclave.

Tableaux pour enregistrer le temps, la température et la pression.

Diagrammes montrant l'emplacement des thermocouples à chaque test.

Les MON pour chaque méthode de test, les données à consigner et les critères d'acceptation doivent être établis et approuvés avant d'entreprendre la qualification des performances.

Instruments d'étalonnage requis :

thermocouples, calibre de pression, calibre de vide, capteurs de température, minuteurs, thermostat, débitmètres.

## **QP d'un autoclave (suite)**

### **Méthode**

Au cours de cette troisième partie de la validation de l'autoclave, les tests servent à montrer la pénétration de la chaleur et de la vapeur dans chaque chargement et la destruction de la charge bactérienne d'épreuve à chaque chargement de l'autoclave. Les instruments de mesure doivent être étalonnés avant et après chaque étude de validation pour s'assurer que le fonctionnement est bien conforme aux spécifications techniques.

Tests à réaliser :

- a) répartition de la chaleur dans la chambre chargée (montre la pénétration de la chaleur et de la vapeur en fonction du matériel et de la taille du chargement au moyen de thermocouples insérés dans chaque chargement) ;
- b) épreuve biologique (montre que la diminution de l'indicateur biologique correspond aux limites admises, au moyen de tests des spores insérés dans le chargement).

Il est important de veiller à une bonne pénétration de la vapeur dans les chargements secs, que ce soit pendant le fonctionnement normal de l'appareil ou au cours de la validation.

Pour chaque test de répartition de la chaleur, de pénétration ou d'épreuve, les MON doivent être exécutés de manière satisfaisante trois fois de suite pour montrer que l'autoclave est constamment conforme aux critères d'acceptation. Il faut également mettre en œuvre trois fois les diverses configurations de chargement et les différents cycles dans les situations les plus défavorables (masse et chargement maximaux). Par exemple, si l'appareil testé a quatre configurations de chargement (A, B, C, D) et trois cycles différents de stérilisation (1, 2 et 3), et si le chargement A suit le cycle 1, le chargement B les cycles 2 et 3 et les chargements C et D le cycle 3, la validation impose de suivre le programme suivant :

- trois études de pénétration de la chaleur pour le chargement A au cycle 1 ;
- trois études de pénétration de la chaleur pour le chargement B au cycle 2 ;
- trois études de pénétration de la chaleur pour le chargement B au cycle 2 ;
- trois études de pénétration de la chaleur pour le chargement C au cycle 3 ;
- trois études de pénétration de la chaleur pour le chargement D au cycle 3 ;
- trois tests d'épreuves pour le chargement A au cycle 1 ;
- trois tests d'épreuves pour le chargement B au cycle 2 ;
- trois tests d'épreuves pour le chargement B au cycle 3 ;
- trois tests d'épreuves pour le chargement C au cycle 3 ;
- trois tests d'épreuves pour le chargement D au cycle 3 ;

soit au total 30 cycles réussis pour la validation des performances avec des instruments étalonnés avant et après chaque cycle.

### **Rapports**

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification des performances et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.

## 11.3 Petit matériel : QI et QO d'un pH-mètre

### QI d'un pH-mètre

#### Objectif

Démontrer que le pH-mètre fabriqué par \_\_\_\_\_, modèle n° \_\_\_\_, et les accessoires se trouvant dans le bâtiment \_\_\_\_\_, salle\_\_\_\_, répondent bien aux spécifications techniques d'achat et à la documentation du fabricant et établir, preuves à l'appui, que l'appareil a bien les spécifications requises.

#### Application

Installation, modification, remplacement ou déplacement d'un pH-mètre.

#### Responsabilité

Indiquer la fonction du responsable chargé de rédiger et de réaliser la QI.

Préciser que le Département AQ est chargé de viser le protocole, ainsi que d'examiner et d'approuver les données et les conclusions.

#### Description du matériel

(Exemple de description d'un pH-mètre)

Le pH-mètre, modèle X de la marque Z, situé dans la salle de purification (Salle n° 00), donne rapidement et précisément les valeurs de pH pour la préparation des tampons et l'ajustement du pH des échantillons pendant le processus de production. Il est utilisé pour mesurer directement les valeurs de pH comprises entre 3,5 et 7.

Il comprend un affichage à cristaux liquides indiquant simultanément le mode, les résultats et la température, un clavier intégré à réaction tactile ou sonore et une prise pour l'imprimante modèle P de la marque Y ou d'autres périphériques en série.

Le pH-mètre inclut l'appareil de mesure, une électrode en époxy de modèle E, une sonde à compensation automatique de température de modèle A et l'imprimante.

La précision relative est de +/- 0,005 pour le pH, +/- 1,0 C pour la température et +/- 0,2 mV ou +/- 0,05 % (selon la plus grande des deux valeurs) pour les millivolts et les millivolts relatifs.

Le pH-mètre doit être conforme aux normes électriques nationales.

*Liste des principaux composants :*

- 1) pH-mètre, modèle X de la marque Z ;
- 2) imprimante, modèle P de la marque Y ;
- 3) électrode combinée, modèle E ;
- 4) sonde à compensation automatique de température, modèle R.

---

### **QI d'un pH-mètre (suite)**

*Listes de contrôle pour chaque élément:*

Elles dépendent des spécifications techniques pour chacun d'entre eux.

Elles doivent prévoir un espace dans lequel consigner les données et les écarts éventuels enregistrés au cours de la vérification de l'installation.

### **Méthode**

Inscrire sur la liste de contrôle établie au préalable les spécifications mécaniques et électriques détaillées, les schémas, etc. (voir le modèle de QI), du pH-mètre.

Les listes de contrôle spécifiques de chaque élément doivent prévoir un espace dans lequel consigner les données et les écarts éventuels enregistrés au cours de la vérification de l'installation.

### **Rapport**

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification de l'installation et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.

## QO d'un pH-mètre

### Objectif

Déterminer que le fonctionnement du pH-mètre du modèle n°\_\_\_ répond aux spécifications techniques et consigner toutes les données et informations permettant d'établir qu'il fonctionne bien comme prévu.

### Application

Installation, modification, remplacement et déplacement d'un pH-mètre.

### Responsabilité

Indiquer la fonction du responsable chargé de rédiger et de réaliser la QO.

Préciser que le Département AQ est chargé de viser le protocole, ainsi que d'examiner et d'approuver les données et les conclusions.

### Matériel, équipement, documents

Solutions tampons standard, pH 4, 7, 10.

Tubes à essai

MON n° \_\_\_: Fonctionnement, entretien et étalonnage d'un pH-mètre de modèle X.

### Méthode

#### *Fonctionnement:*

Suivre le MON (ou le manuel) du fonctionnement normal.

Les points à contrôler pour un pH-mètre sont en général les suivants :

- fonctions du clavier : marche/arrêt ; mode ; étalonnage ; minuteur ; réglages (date, heure) ;
- fonctions imprimante : mode ; intervalle ;
- mise en place des paramètres du menu : prêt ; attente ; bip ; arrêt automatique ; pente ; résolution ; remise à zéro ;
- précision de l'impression ;
- précision de l'électrode.

(NB : les points à contrôler dans la réalité dépendent du modèle de pH-mètre)

Consigner les données sur la fiche de QO.

#### *Étalonnage :*

Suivre le MON (ou le manuel) pour l'étalonnage :

- étalonner l'électrode mesurant le pH ;
- étalonner la sonde à compensation automatique de température.

Consigner les données sur la fiche de QO.

Le responsable vérifie que les informations sont complètes, établit le rapport sur les écarts et celui pour la qualification opérationnelle et soumet le tout au Département AQ pour examen et approbation.

---

## **11.4 Normes exigées d'ordinaire pour d'autres matériels et systèmes**

La qualification des installations est requise pour tout le matériel et elle doit tenir compte de l'utilisation prévue et des spécifications techniques décrites dans les manuels du vendeur. L'enregistrement des informations et la comparaison du matériel avec le bon d'achat, les spécifications techniques et la conception sont à la base de la qualification des installations pour tout le matériel et tous les systèmes. Le modèle de QI déjà fourni dans le présent ouvrage indique toutes les données à vérifier.

La qualification opérationnelle vérifie que les commandes et les alarmes fonctionnent comme prévu, de nouveau en fonction de l'utilisation et des spécifications techniques. Les manuels et les MON indiquent comment réaliser ces tests et ces évaluations. Toutes les QO ont en commun une liste des instruments d'étalonnage à utiliser et donnent les méthodes pour tester ou certifier ces appareils. Tout instrument d'étalonnage doit faire référence à des normes nationales, les normes du NIST (National Institute of Standards and Technology) pour les Etats-Unis d'Amérique par exemple.

On trouvera ci-après l'exemple de normes typiques pour un autre système.



## Eau pour préparations injectables

### a) QI pour un système de production d'eau pour préparations injectables :

Liste des éléments à vérifier habituellement :

- 1) réservoir de garde
- 2) filtre de ventilation
- 3) conductimètre
- 4) évacuation
- 5) vannes (vannes d'échantillonnage par exemple)
- 6) témoin de température
- 7) échangeur thermique
- 8) manomètres
- 9) pompes
- 10) évaporateur
- 11) serpentins ou spirales (préchauffage, condensateur, rebouilleur)

### b) QO pour un système de production d'eau pour préparations injectables

Instruments d'étalonnage habituels :

capteurs de pression, sondes de température, capteurs de débit, conductimètre, appareillage pour l'échantillonnage microbiologique, épreuve sur lysat d'amibocytes de limule (LAL) pour le dosage des endotoxines (il convient de donner les références des méthodes de certification pour ces instruments d'étalonnage).

Liste des documents de référence :

MON n° \_\_\_\_ Fonctionnement et entretien du système de production d'eau pour préparations injectables ;

MON et critères d'acceptation de tous les tests analytiques réalisés sur le système ;

dossiers de formation du personnel faisant fonctionner et entretenant le système ;

points de contrôle à vérifier habituellement :

témoins lumineux d'allumage, modes, cycles, contrôle manuel prioritaire, affichage de toutes les fonctions, alimentation électrique d'urgence, régulateurs de température, de pression, de volume, de débit ;

points d'alerte à vérifier habituellement :

température, pression, volume (trop bas ou trop élevés).

### c) QP pour un système de production d'eau pour préparations injectables :

On utilise pour la QP les mêmes instruments d'étalonnage que pour la QO.

MON homologués pour chaque méthode de test, pour le fonctionnement et l'étalonnage du matériel pour exécuter le test, pour le fonctionnement des éléments testés du système, MON pour les tests analytiques et les tests d'épreuve spécifiques.

Dans cette partie de la validation du système de production d'eau pour préparations injectables, les tests sont réalisés pour montrer que la qualité de l'eau répond aux normes applicables à l'eau pour préparations injectables en ce qui concerne les tests chimiques, la teneur en micro-organismes, la température, la pression, le débit, le volume et la teneur en endotoxine.

---

L'acceptation initiale de la qualification des performances nécessite d'obtenir des résultats uniformes conformes aux spécifications techniques pendant 20 jours consécutifs de travail. Pour qu'elle soit définitive, les résultats doivent être uniformes et conformes aux spécifications techniques pendant une année au cours de laquelle toutes les procédures de maintenance habituelle ont été effectuées avec succès.

On trouvera ci-dessous des exemples de paramètres à mesurer habituellement pour plusieurs types de matériel au cours de la QO.

**Matériel avec thermostat :** par exemple incubateurs, réfrigérateurs, congélateurs, chambres froides, chambres de congélation, chambres d'incubation, bains-marie.

La QO doit établir l'uniformité de la température dans l'enceinte, le temps pour atteindre l'équilibre après la remise à zéro ou après une épreuve thermique (par exemple en laissant la porte d'un congélateur ouverte pendant un certain temps), les réglages pour les hautes et basses températures, le fonctionnement des alarmes aux températures fixées au préalable et le contrôle de la température pendant un laps de temps raisonnable pour s'assurer qu'elle reste dans les limites fixées. Si le matériel comprend un minuteur, celui-ci doit être également testé pour vérifier qu'il fonctionne et contrôle le matériel comme prévu.

**Centrifugeuses :**

Pour toutes les centrifugeuses, la QO doit établir le nombre réel de tours par minute à différentes vitesses par rapport à l'affichage, l'alarme en cas de déséquilibre, les minuteurs, le temps de freinage et le régulateur de température, le cas échéant.

**Mélangeurs, mixers et homogénéisateurs :**

La QO doit vérifier l'uniformité des vitesses, ainsi que les minuteurs et les régulateurs de température, le cas échéant.

**Pompes (échantillonneurs d'air, pompes péristaltiques, pompes centrifuges, pompes à vide, dispositifs de dilution automatique) :**

La QO doit vérifier la vitesse du flux, de l'échappement ou du débit, l'ouverture et la fermeture des valves et soupapes et les minuteurs, le cas échéant.

**Générateur d'appoint :**

La QO doit tester les alarmes, les indicateurs d'entrée et de sortie, les branchements, les dispositifs d'enregistrement, le chargeur, le contrôle automatique et le contrôle manuel prioritaire, les minuteurs et la réaction à une panne d'électricité et à la reprise de l'alimentation générale.

**Matériel pour atmosphère contrôlée :**

La QO pour les enceintes de sécurité biologique, les hottes à flux laminaire, les hottes fermées, les postes mobiles d'atmosphère contrôlée, etc., doit être certifiée au moment de l'installation. Ces tests sont en général exécutés sous contrat par des spécialistes des essais des enceintes de sécurité biologique. D'ordinaire, ils comprennent le profil de vitesse, la recherche des fuites dans les filtres HEPA, les points d'alerte, l'écoulement de l'air et des fumées, l'intensité des UV, les fuites électriques et la résistance de la prise à la terre, les tests de polarité et la numération des particules dans l'air. Chaque hotte doit être certifiée régulièrement (tous les ans, tous les six mois, etc.) et aussi lorsqu'elle est réparée ou déplacée (la QP pour les hottes biologiques à l'intérieur d'une zone de production est incluse dans le contrôle du milieu pour l'ensemble de la salle à atmosphère contrôlée).

---

**Appareils de mesure :**

Par exemple les pH-mètres, les conductimètres, les balances, etc.

Interrupteurs, fonctions du clavier, affichage, alarmes, batterie de secours, précision, étalonnage, rapidité de la réponse, témoin de température, minuteur, imprimante, le cas échéant, tout doit être testé pour la qualification opérationnelle.

**Appareillage pour tester l'intégrité des filtres (à liquides) :**

Il faut vérifier les manomètres utilisés pour déterminer l'intégrité des filtres (par exemple lors de tests de débit ou de pression) après une utilisation critique avec des appareils certifiés. Si l'on utilise un appareil avec point de bulle, les fonctions, les commandes et les mesures manométriques doivent être évaluées.

**Cuve de fermentation :**

La QO d'une cuve de fermentation pour cultures cellulaires en continu comprend d'ordinaire : test de retenue de l'enveloppe stérile, stérilisation sur place, répartition de la chaleur, tests en cas de pannes de courant, transfert des données, alarmes, tests des conditions environnementales, sécurité des systèmes de contrôle et vérification de la direction correcte de la pompe du thermostat, du fonctionnement du circuit de contrôle de l'agitation (stabilisation sur un point fixe en un temps donné), du circuit de contrôle du niveau, de la mousse, du circuit de contrôle du pH, du circuit de contrôle de l'aération, du circuit de contrôle de la surpression, du circuit de contrôle de l'oxygène dissout, du circuit de contrôle de l'alimentation et du circuit de contrôle de la température.

---

# 12. Validation des procédés

Un procédé est une série de fonctions et activités interdépendantes mettant en œuvre diverses actions spécifiques et des équipements ou matériels pour produire un résultat défini. Pour valider la reproductibilité et l'uniformité d'un procédé, il faut exécuter celui-ci au moins trois fois dans son ensemble, avec tout le matériel validé et les modalités établies. Il doit répondre constamment et uniformément aux critères d'acceptation à chaque fois pour pouvoir être validé. Dans de nombreux cas, on utilise la « situation la plus défavorable » pour s'assurer que le procédé reste valable même dans des conditions extrêmes. Parfois, pour les systèmes, ces situations les plus défavorables ne peuvent être testées en réalité que sur une longue période et elles devront donc être évaluées à l'aide d'un programme de contrôle rigoureux à long terme.

Exemples de procédés à valider dans l'industrie pharmaceutique :

- nettoyage
- assainissement
- fumigation
- dépyrogénéation
- stérilisation
- remplissage stérile
- fermentation
- production en gros
- purification
- remplissage, pose des bouchons, scellage
- lyophilisation

Chacune de ces catégories peut s'appliquer à plusieurs procédés distincts dans l'établissement de fabrication. Par exemple, le procédé de nettoyage peut concerner la verrerie, les locaux (sols et murs), le matériel (nettoyage sur place ou ailleurs) ou les vêtements. La stérilisation peut s'appliquer au processus de stérilisation sur place ou à la stérilisation de la verrerie ou des filtres, à la stérilisation à la vapeur ou à la chaleur sèche, etc.

Chaque procédé à valider doit être clairement défini et décrit dans une formule originale ou un MON. Tout le matériel, tous les paramètres et toutes les spécifications techniques doivent être détaillés à chaque étape. Pour le matériel, il faut donner des descriptions complètes de l'identité, du code, de la construction, de la capacité et des limites réelles de fonctionnement. Il faut suffisamment détailler les paramètres du procédé à chaque étape pour qu'il soit totalement reproductible chaque fois qu'il est mis en œuvre : durées, pH, volumes, températures, dosages, spécifications, limites acceptables, etc. Il faut aussi définir les contrôles et les tests, ainsi que leurs spécifications. On définit aussi à chaque étape les profils de pureté pour les procédés de production. Pour être validé, un procédé doit obéir uniformément à toutes les spécifications et à toutes les étapes, au moins trois fois consécutives.

---

Il est très important de déterminer à l'avance les spécifications techniques du procédé devant être validé. Il est aussi important de disposer du matériel nécessaire pour mesurer au cours de la validation tous les paramètres essentiels pour lesquels des spécifications ont été définies.

La validation d'un procédé examine celui-ci dans des conditions normales d'exploitation pour établir qu'il est bien contrôlé. Une fois validé, le procédé doit rester bien maîtrisé dans la mesure où aucun changement n'est apporté. Si des modifications interviennent, s'il y a des problèmes ou si du matériel, des équipements ou des systèmes sont changés, il faudra revalider le procédé. Très souvent, les études de validation imposent de faire plus de mesures qu'en temps normal. La validation doit prouver l'uniformité du procédé et donc évaluer l'efficacité et l'efficience de chaque étape dans la production du résultat requis.

Le modèle suivant décrit les conditions à remplir pour un protocole de validation d'un procédé (dans son essence, ce modèle est un MON intitulé « Comment rédiger un protocole de validation d'un procédé »).

---

# 13. Modèle de protocole de validation d'un procédé

<b>Nom de l'établissement :</b>	<b>page</b> _ / _
Protocole de validation n° _____ Validation du procédé	
Titre _____ _____	
Protocole rédigé par _____	
Visa du département _____	Date _____
Visa du Département AQ _____	Date _____
<b>Objectif</b>  Déterminer que le procédé fonctionne uniformément, comme prévu, en mettant en œuvre plusieurs fois le système conformément au schéma prévu et en consignait toutes les informations et données pertinentes. Les résultats doivent établir que le procédé répond aux spécifications préalables dans les conditions normales et, le cas échéant, dans les conditions les plus défavorables.	
<b>Application</b>  A exécuter avec du matériel validé à l'endroit prévu dans les locaux validés. Si le matériel, les systèmes ou l'établissement sont modifiés ou si le site où a lieu le procédé est changé, le procédé doit être revalidé après qualification des systèmes, matériels et locaux, suivant le cas.	
<b>Responsabilité</b>  Les responsables du procédé effectuent la validation et consignent l'information.  Le responsable supervise l'étude, vérifie que les données ont bien été consignées et rédige le rapport.  Le Département AQ examine et approuve le protocole et le rapport de validation du procédé.	

**Matériel, équipement, documents**

Formule originale ou MON pour l'exploitation normale du procédé testé (avec les formulaires d'enregistrement des données et des lots, les matériels et l'équipement nécessaires).

Liste formule originale/MON :

---

---

---

---

---

MON pour les tests réalisés au cours du procédé – contrôle de qualité ou test pendant l'exécution (tests validés) (avec les fiches d'enregistrement des données, ainsi que les matériels et l'équipement nécessaires).

Liste des MON :

---

---

---

---

---

MON pour les tests spécifiques à exécuter pour l'étude de validation entreprise (tests validés) (avec les fiches d'enregistrement des données, ainsi que les matériels et l'équipement nécessaires).

Liste des MON :

---

---

---

---

---

**Méthode**

## Performance

Procédé : exécuter le procédé complet trois fois selon le MON et consigner toutes les données requises.

Les écarts par rapport aux procédures normales doivent être consignés sur la fiche d'enregistrement des données.

Tests analytiques : faire les tests systématiques s'associant au procédé en fonction du MON. Le CQ doit approuver les résultats des tests.

## Evaluation

Joindre tous les formulaires et tableaux de données.

Faire tous les calculs et les analyses statistiques nécessaires (point déterminé au préalable).

Comparer avec les critères d'acceptation.

Etablir un rapport sur les écarts comprenant la justification de leur acceptation et l'incidence sur le procédé.

Etablir un rapport de validation du procédé :

Pour chaque exécution du procédé, il doit mentionner les dates de début et de fin de l'étude, les observations faites, les problèmes rencontrés, l'exhaustivité des informations recueillies, le résumé du rapport d'écart, les résultats des tests et des analyses statistiques, l'évaluation par rapport aux critères d'acceptation, l'emplacement des données d'origine et tout autre renseignement pertinent pour l'étude.

Les conclusions sur la validité du procédé seront tirées à partir de chaque exécution de celui-ci et de trois mises en œuvre consécutives.

## Approbaton

Le document est soumis au Département AQ pour étude et approbation.

Le procédé doit être conforme à toutes les spécifications techniques trois fois consécutives.





---

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Validation du procédé  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Calculs et analyses statistiques**

Réalisé par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_



---

Protocole de validation \_\_\_\_\_  
Titre \_\_\_\_\_

Validation du procédé  
Nom de l'établissement \_\_\_\_\_

page \_ / \_

**Rapport sur les écarts**

Ecart(s) :

Justification pour l'accepter :

Incidence sur le procédé :

Supérieur : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

**Rapport de validation du procédé**

Résultats :

Conclusions :

**Auteur :** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

**Visa du Département AQ :** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

---

# 14. Normes exigées d'ordinaire pour la validation d'un procédé

Il est indispensable que, tout au long des études de validation, les procédés soient exécutés en situation « réelle » de production. Cela implique que toutes les activités périphériques habituelles associées au procédé se déroulent normalement pendant le processus de validation (par exemple l'ensemble du personnel dans l'établissement, les procédures d'entrée et de sortie, le contrôle de l'environnement et du personnel qui se déroule selon le programme prévu, le fonctionnement du système d'aération comme pour une production normale, etc.).

## **Nettoyage, fumigation, désinfection**

La validation (ou la revalidation) de ces procédés implique de soumettre à des analyses chimiques et microbiologiques des échantillons prélevés à des moments et des endroits déterminés à l'avance au sein de l'établissement, d'un système ou d'un élément du matériel.

Pour valider certains procédés de nettoyage, il arrive que l'on contamine les surfaces avec des agents adaptés (par exemple des solutions protéiques ou des souches microbiennes). Le procédé est ensuite exécuté conformément aux méthodes et spécifications définies à l'avance, puis on teste son efficacité. La validation comprend le recueil d'échantillons liquides et sur écouvillon pour analyser les produits résiduels. Voici quelques analyses demandées d'ordinaire : recherche des protéines résiduelles ou des endotoxines, analyses microbiologiques (degré de contamination microbienne), analyses chimiques (y compris la recherche du chlore et de l'acide phosphorique), teneur en résidus de l'agent nettoyant, tests de conductivité, pH, en fonction du procédé de nettoyage étudié. Tous les tests analytiques doivent avoir été validés avant de pouvoir servir à la validation du procédé.

Pour valider un procédé de nettoyage, fumigation ou désinfection, les principaux points à considérer sont la quantité restante de produit auparavant actif et la quantité restante de détergent. Il n'en reste pas moins qu'il faut pratiquer un grand nombre de tests pour déceler toute une gamme d'agents contaminant très divers : recherche de micro-organismes, présence d'excipients, contamination par des endotoxines, contamination par des particules, agents désinfectants, lubrifiants, poussières du milieu, contamination en rapport avec le matériel, eau de rinçage résiduelle. On doit également envisager les scénarios les plus défavorables. Par exemple, si l'agent nettoyant résiduel se répartit irrégulièrement sur la surface testée, il faudra en tenir compte dans le choix des points à analyser.

(Le guide de l'OMS pour les normes des BPF : 1<sup>re</sup> partie : Modes opératoires normalisés et formules originales donne des informations sur les conditions générales à remplir pour les MON des procédés de nettoyage).

## **Stérilisation**

Filtration stérile des solutions : la validation de ce procédé doit comprendre une épreuve microbienne qui teste le filtre et simule parallèlement le plus petit micro-organisme susceptible d'être présent au cours de la production. Une fois que le procédé de filtration a été validé, il est important de veiller à ce que tous les filtres de remplacement fonctionnent de façon aussi satisfaisante. C'est ce que l'on obtient en exécutant simultanément les tests d'intégrité du filtre et les tests de performance.

Matériel : on trouvera dans la section sur la qualification des performances les conditions de validation du matériel stérilisé à l'autoclave ou au four. Le procédé de nettoyage décrit ci-dessus couvre la stérilisation sur site.

---

### **Dépyrogénéation**

La validation (ou la revalidation) d'un procédé de dépyrogénéation (chaleur sèche, chromatographie sur colonne ou autres) comprend la validation des limites de détection et le dosage des endotoxines, l'enrichissement d'échantillons en endotoxines, l'exécution de la dépyrogénéation selon la procédure approuvée et la recherche des endotoxines résiduelles dans des échantillons. L'ensemble du procédé doit être testé au moins trois fois pour s'assurer qu'il détruit suffisamment les endotoxines et correspond aux spécifications techniques (en général, diminution de 3 log de la teneur en endotoxines).

### **Remplissage stérile**

Les tests portant sur le processus de remplissage contrôlent le maintien de l'asepsie en utilisant un milieu nutritif favorisant les croissances bactériennes et fongiques. Le procédé est accompli en vraie grandeur selon la formule originale pour au moins une taille de remplissage (conditions les plus défavorables pour le volume et le nombre de flacons). Un contrôle de l'établissement et des systèmes est opéré pendant le procédé. Les flacons remplis sont mis à incuber, observés, puis soumis à une recherche des contaminations éventuelles par un test validé de stérilité. Le procédé doit être exécuté trois fois consécutives dans des conditions de stérilité satisfaisantes pour pouvoir être validé.

D'ordinaire, le récipient rempli avec le milieu est mis à incuber pendant 14 jours à une température comprise entre 25 et 35 °C environ. En général, on réalise ce test deux fois par an pour chaque unité de remplissage ou de scellage, mais cela dépend des prescriptions de l'autorité de réglementation. L'essai doit avoir une ampleur suffisante pour pouvoir détecter de faibles niveaux de contamination (par exemple des taux de 1/1 000 ou 1/3 000 unités sont nécessaires pour obtenir 95 % de confiance). L'annexe 5 donne le protocole de validation pour le remplissage chez l'un des fabricants de vaccins ayant collaboré à l'élaboration du présent guide.

### **Simulation de la fermentation**

On exécute en vraie grandeur un processus de fermentation pour obtenir la validation des étapes du procédé impliquant des raccordements, des échantillonnages, l'addition d'éléments nutritifs, etc. L'appareil est préparé et fonctionne pour une simulation du procédé avec du milieu nutritif qui n'a pas été ensemencé. Le procédé doit suivre la formule originale régissant le procédé complet de fermentation. Il faut exécuter consécutivement chaque étape trois fois avec succès pour obtenir la validation et démontrer que les manipulations effectuées lors de la mise en œuvre réelle du procédé sont bien maîtrisées.

### **Procédés de production (fermentation, production en gros, purification, remplissage, lyophilisation)**

On exécute l'intégralité du procédé défini pour chaque lot conformément à la formule originale (matières premières, personnel, préparation du matériel et des locaux, tests en cours de procédé, traitement) jusqu'au test final des lots produits en gros. Il faut de plus contrôler tous les systèmes de l'établissement (eau, vapeur, autoclave, surveillance du milieu, etc.) selon le programme prévu. Il faut produire trois lots consécutifs et les locaux, le matériel, les systèmes d'appui, les spécifications du produit et le procédé en cours de validation doivent donner satisfaction à chaque étape.

---

# 15. Validation des essais analytiques

La validation des essais analytiques consiste à établir un ou plusieurs des critères suivants : précision, linéarité, portée, limites de détection, limites de quantification, spécificité, robustesse, suivant le type de l'essai. Pour les méthodes physico-chimiques, ces paramètres ont des limites définies et acceptées (réf. 36). Les essais biologiques donnent des résultats beaucoup plus variables et font souvent appel à des animaux ou à des cellules qui, par nature, sont variables. Les critères d'acceptation peuvent donc être assez larges. Dans le cadre du présent guide, nous n'aborderons que les essais biologiques.

## **Essais biologiques**

On divise les essais biologiques en trois grandes catégories : tests de liaison, essais sur cellules, essais sur animaux. Certains essais complexes appartiennent à plusieurs de ces catégories.

Les tests de liaison sont ceux qui impliquent la formation d'une liaison entre deux ou plusieurs molécules. Les épreuves immunologiques en sont un exemple. On les utilise pour suivre une molécule au cours d'un processus de purification ou pour les validations du nettoyage. En général, ils ne sont pas acceptables pour établir l'activité de la molécule étudiée. La mise en évidence de sa présence par la formation d'une liaison n'indique pas forcément qu'elle soit active.

Les essais sur cellules sont ceux dans lesquels le produit entraîne une réaction mesurable dans des cellules spécifiques : agglutination, lyse, fusion ou production d'une substance chimique décelable. Ces essais peuvent donner des résultats plus variables que les précédents et l'on doit les réaliser avec beaucoup de soin pour obtenir des résultats cohérents. On les utilise souvent pour doser l'activité.

Les essais sur animaux sont plus difficiles à réaliser et impliquent de soigner, d'entretenir et de manipuler des animaux. Ils demandent beaucoup de temps et sont très variables. On compare la réaction biologique à un principe actif dans l'espèce qui convient à la réaction à un produit de référence ou à des témoins qui n'en ont pas reçu pour évaluer l'activité. On teste ainsi la pyrogénicité, l'innocuité générale et l'activité des produits. A cause de leur coût, du grand nombre d'animaux utilisés, du temps et de la variabilité, ces essais ne sont réalisés en général que pour la sortie du produit final.

La variabilité des tests de liaison (leur imprécision) s'établit en général entre 5 et 20 %. Les essais sur cellules ou sur animaux peuvent avoir une variabilité dépassant les 50 %.

Suivant l'utilisation de l'essai, différents paramètres doivent être mesurés au cours de la validation. L'OMS et plusieurs organismes de réglementation, ainsi que les pharmacopées, ont publié des informations sur la validation des procédures analytiques (réf. : 4, 7, 22, 33, 34, 36, 38).



---

**L'exactitude** correspond à la proximité des valeurs réelles et dosées. Pour la mesurer, on procède à des études sur des échantillons enrichis ou des tests de rendement : on ajoute à des excipients un échantillon connu et l'on compare la teneur réelle en principe actif à celle trouvée par l'essai. L'exactitude s'exprime par le biais ou le pourcentage d'erreur entre la valeur observée et la valeur réelle (valeur de l'essai/valeur réelle x 100 %). Bien souvent, il est impossible d'établir cette valeur pour les produits biologiques, par manque d'étalons purs. Dans ce cas, on fait en général une comparaison avec un produit de référence soumis en parallèle au même essai. L'acceptation des résultats repose sur les spécifications pour la valeur réelle de référence ou sur les spécifications pour le rapport entre la valeur de l'échantillon et celle de référence.

**La précision** correspond à la proximité des valeurs obtenues au cours d'un essai. Elle s'exprime par le coefficient de variation (CV – en pourcentage). Le coefficient de variation est l'écart type des valeurs de l'essai, divisé par la teneur en produit analysé. On peut mesurer plusieurs types de précision : la précision intrinsèque (répétabilité) est le CV de plusieurs dosages pour un seul échantillon au cours d'un seul essai ; la précision entre deux essais (également appelée précision intermédiaire) mesure le CV pour plusieurs dosages d'un seul échantillon, de témoins et de réactifs analysés au cours du même essai pratiqué à plusieurs reprises par le même laboratoire ; la reproductibilité a trait à la précision commune des laboratoires, travaillant en général en collaboration et ne concerne pas directement la validation des essais dans un établissement de production.

**La robustesse** est la capacité d'un essai pour résister aux changements délibérés de divers paramètres et donne une indication de sa fiabilité dans des conditions normales de réalisation. Les variations peuvent concerner la salle, la température de l'incubateur, l'humidité, la durée d'incubation, de petites modifications du pH d'un réactif, etc. Pour chacune de ces modifications, on peut mesurer l'exactitude, la précision ou d'autres paramètres de l'essai pour voir si ces variations sont tolérées dans les conditions de l'essai.

**La linéarité** représente, pour un essai, la possibilité d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration du produit analysé dans l'échantillon. La détermination de ce paramètre permet d'établir les limites de l'essai analytique. On peut le mesurer au moyen de la pente de la courbe de régression et de la variance ou comme le coefficient de détermination ( $R^2$ ) ou le coefficient de corrélation (R).

**Le domaine d'utilisation** de l'essai donne la plus grande concentration du produit analysé que l'on peut mesurer avec une exactitude et une précision acceptables. C'est la limite supérieure de la linéarité. Si la relation entre le résultat et la concentration n'est pas linéaire, on peut estimer cette limite au moyen d'une courbe d'étalonnage.

**La sélectivité** (ou spécificité) est la capacité d'un essai pour doser le produit à analyser en présence d'autres composants que l'on s'attend à trouver dans la préparation. On mesure ce paramètre pour les tests d'identification, l'analyse du contenu ou de l'activité ou les tests de pureté, afin de s'assurer que l'essai donne bien une information exacte de l'identité, de l'activité ou de la pureté du produit. La sélectivité (ou spécificité), comme l'exactitude, s'exprime par l'erreur systématique ou le pourcentage d'erreur entre la valeur mesurée et la valeur réelle.

**La limite de détection** correspond à la plus faible quantité du produit à analyser susceptible d'être retrouvée dans un échantillon sans obligatoirement établir sa concentration ou sa quantité exactes.

**La limite de dosage** correspond à la plus faible quantité du produit à analyser susceptible d'être dosée quantitativement dans un échantillon avec une exactitude et une précision exactes. Il s'agit d'un paramètre pour les tests dosant les impuretés dans un produit pharmaceutique.

Le tableau ci-dessous a été établi d'après le document de l'OMS sur la validation des essais analytiques (réf. : 38). Il indique les paramètres à valider pour les différents types d'essais.

Caractéristiques à prendre en compte pour les différents types de méthodes analytiques					
Paramètre	Identité	Impuretés		Activité	Composition
		Test quantitatif	Qualitatif		
Exactitude		+		+	+
Précision		+		+	+
Robustesse	+	+	+	+	+
Linéarité et domaine d'utilisation		+		+	+
Sélectivité (spécificité)	+	+	+	+	+
Limite de détection	+		+		
Limite de dosage		+			

En plus des paramètres ci-dessus, communs aux épreuves physico-chimiques comme aux essais biologiques, il a été suggéré plusieurs fois (réf. : 16, 20) qu'il était important de pratiquer des dosages supplémentaires pour les essais biologiques, en partie à cause de leur durée, de leur complexité et de la conservation à long terme des échantillons biologiques, des témoins et du matériel de référence : similitude des paramètres pour les échantillons au début et à la fin d'un essai de grande ampleur (parce que leur préparation s'est faite à un moment différent des témoins) ; stabilité à la congélation-décongélation qui fait appel à des échantillons et des témoins congelés et dégelés plusieurs fois pour déterminer les effets de la conservation au congélateur sur les résultats ; précision d'un lot à l'autre pour mesurer la précision d'un essai avec différents lots de lignées cellulaires, de sérum ou d'autres composants très variables du test. Ce dernier paramètre est très important pour établir la précision des essais d'activité.

---

## Proposition de plans pour réaliser certains essais biologiques (réf. : 16, 20)

---

### **Exactitude**

Parfois impossible pour certains essais biologiques lorsqu'il n'y a pas d'échantillons purs. Parfois facultatif lorsque la méthode a une sensibilité et une spécificité satisfaisantes.

---

### **Tests immunologiques seulement :**

*Objectif : déterminer la capacité du test à trouver la valeur attendue.*

Méthode :

avec l'excipient, préparer au moins trois solutions à des concentrations différentes ;

préparer deux échantillons pour chacune des concentrations ;

tester les six échantillons trois fois à chaque exécution du test ;

comparer les valeurs escomptées avec les valeurs mesurées ;

calculer le pourcentage de recouvrement = erreur systématique.

---

### **Précision**

#### **a) Dans l'essai**

*Objectif : déterminer la précision (CV) d'un échantillon homogène à divers points de la courbe pour un essai unique.*

Méthode :

préparer trois dilutions de l'échantillon (concentrations forte/moyenne/faible dans le domaine d'utilisation) ;

tester à dix reprises chaque dilution de l'échantillon ;

calculer la moyenne et l'écart type à chaque point de la courbe ;

calculer le CV pour chaque point de la courbe.

#### **b) Entre essais**

*Objectif : déterminer la précision (CV) d'un échantillon homogène à divers points de la courbe pour plusieurs essais.*

Méthode :

préparer trois dilutions de l'échantillon (concentrations forte/moyenne/faible dans le domaine d'utilisation) ;

tester trois exemplaires de chaque dilution de l'échantillon dans trois essais différents :

examiner les variations d'un jour à l'autre ;

examiner les variations d'un lot à l'autre du matériel pour l'essai ;

examiner les variations d'un technicien à l'autre ;

calculer la moyenne et l'écart type pour chaque point de la courbe pour chaque test ;

calculer le CV pour chaque point de la courbe d'un essai à l'autre.

---

---

### Limite de détection

Dans le cadre d'un essai biologique, la limite de détection est la concentration minimale d'une substance pouvant donner une réaction uniforme supérieure à la réactivité de fond. Des réactions de deux à trois fois supérieures à l'écart type par rapport à la réactivité de fond sont considérées comme des limites satisfaisantes (réf. : 4, 16, 20).

Exemple d'un essai immunologique mesurant l'absorption (densité optique) des échantillons :

*Objectif : déterminer la valeur de trois écarts types au-dessus de la réactivité de fond.*

Méthode :

- préparer le produit à une concentration étalon dans la solution appropriée ;
- préparer une solution témoin sans échantillon (concentration zéro) ;
- exécuter l'essai immunologique au moins trois fois en double, conformément au MON ;
- mesurer l'adsorption pour l'échantillon et la solution témoin ;
- calculer l'adsorption moyenne dans les deux cas ;
- calculer l'écart type pour la solution témoin.

calcul de la limite de détection : 
$$\frac{3 \times \text{écart type de la solution témoin}}{A \text{ de l'échantillon/concentration de l'échantillon}}$$

---

### Linéarité/domaine d'utilisation

*Objectif : mesurer l'alignement des observations sur une ligne droite.*

Méthode :

- déterminer le coefficient de corrélation R pour des dilutions de l'échantillon entrant dans le domaine d'utilisation de l'essai ;
- préparer six à huit dilutions de l'échantillon dans le domaine d'utilisation ;
- tester trois fois en triple exemplaire chaque dilution ;
- consigner les valeurs escomptées, les valeurs réelles et le pourcentage de recouvrement à chaque tour ;
- analyser chaque groupe de dilutions selon une courbe linéaire et calculer R pour chaque essai.

Ou :

- calculer l'exactitude et la précision pour chaque dilution.

Le domaine d'utilisation est limité par la plus forte concentration et la plus faible concentration donnant une exactitude et une précision satisfaisantes.

---

Si l'étude de validation d'un test analytique est bien planifiée, il est possible de concevoir le protocole pour examiner de nombreux paramètres dans une seule série de tests, par exemple la sélectivité (ou spécificité), la linéarité, le domaine d'utilisation, l'exactitude et la précision pour un test d'activité.

# 16. Modèle de protocole de validation des essais analytiques

<b>Nom de l'établissement</b> _____	<b>page</b> _ / _
Protocole de validation n° _____	Validation de l'essai analytique
Titre _____ _____	
Protocole rédigé par _____	
Visa du département _____	Date _____
Visa du Département AQ _____	Date _____
<b>Objectif</b>  Démontrer dans le cadre d'une étude de laboratoire que les performances d'un essai autorisent l'application analytique auquel on le destine.  Consigner l'information et les données nécessaires pour établir les caractéristiques de l'essai au niveau des performances.	
<b>Application</b>  A effectuer pour de nouveaux essais ou pour des essais en cours d'utilisation lorsque des modifications sont apportées au matériel, aux méthodes, aux conditions du laboratoire, au personnel technique, aux réactifs, aux matières premières, aux références/normes/témoins, etc.  Tout le matériel doit être validé avant de pouvoir être utilisé pour la validation d'un essai analytique.	
<b>Responsabilité</b>  La personne formée et chargée de réaliser le test analytique exécute l'étude de validation et consigne l'information.  Le supérieur planifie l'étude, rédige le protocole, encadre l'exécution et vérifie les rapports.  Le Département AQ examine et approuve le protocole avant l'étude de validation, de même que les données contenues dans le rapport de validation.	

### Matériels, équipements, documents

MON et fiches d'enregistrement des données pour le test à l'étude.

Matériel et équipement décrits dans le MON.

Références aux documents établissant que le matériel devant être utilisé est validé et calibré.

### Méthode

#### Exécution

Préciser les conditions d'exécution du test et les analyses à faire sur les données recueillies, ainsi que les critères d'acceptation (les études de validation nécessaires varient en fonction des tests analytiques).

#### Evaluation

Joindre toutes les fiches et tableaux de recueil des données.

Faire tous les calculs et les analyses statistiques décidés au préalable.

Comparer avec les critères d'acceptation.

#### Etablir le rapport d'écart

(avec sa justification et son incidence sur la validité de l'essai)

#### Etablir le rapport de validation de l'essai analytique

Celui-ci doit comprendre : les dates de début et de fin de l'étude ; les observations ; les problèmes rencontrés ; l'ensemble de l'information recueillie ; un résumé du rapport sur les écarts ; les résultats des tests et des analyses statistiques ; la constatation de la conformité des résultats à chaque exécution de l'essai avec les critères d'acceptation ; la constatation de la conformité de la variation entre les répétitions de l'essai avec les critères spécifiés ; la localisation des données d'origine ; les informations pertinentes pour l'étude.

Les conclusions en sont tirées sur la validité de l'essai pour les résultats isolés et les répétitions.

#### Approbation

Soumettre le document de validation de l'essai analytique à l'évaluation et à l'approbation du Département AQ.

**Calculs et analyses statistiques**

Réalisé par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_





**Rapport sur les écarts**

Ecart(s) :

Justification de l'acceptation :

Incidence sur le procédé ou le produit :

**Auteur :** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

**Rapport de validation de l'essai**

Résultats :

Conclusions :

**Auteur :** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

**Visa du Département AQ :** \_\_\_\_\_ **Date** \_\_\_\_\_

---

# 17. Autres types de données de validation

## 17.1 Validation concomitante

La validation concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication.

## 17.2 Validation rétrospective

Si un produit est fabriqué depuis longtemps, mais s'il n'a pas été validé selon un protocole prospectif, la validation rétrospective peut, dans certains cas, remplacer la validation concomitante si celle-ci n'est pas une option réaliste (par exemple lorsqu'il y a l'équivalent de plusieurs années de production d'un vaccin en stock ou si l'établissement est passé à une autre production). On peut examiner et analyser le produit, la fabrication et les méthodes de test pour montrer l'uniformité et le caractère complet des méthodes et procédés. Cette forme de validation n'est en général pas reconnue pour plusieurs raisons : l'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, ce qui empêche les analyses statistiques, celles-ci requérant des données numériques. De plus, les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé, réparé ou modifié. Il en résulte donc qu'à moins d'avoir une bonne documentation sur les interventions pratiquées, on ne peut pas connaître la période couverte par l'analyse rétrospective. Ce point s'applique également à des modifications qui, sur le moment, ont pu paraître mineures, mais sans évaluation de l'AQ ni plan directeur des validations, les effets éventuels de ces changements n'ont pas été analysés spécifiquement.

Pour les tests analytiques, il est possible de faire une analyse rétrospective des valeurs des étalons ou des témoins pour de nombreux essais si les numéros de lots, les modifications éventuelles des paramètres du test, des techniciens ou du matériel ont été bien documentés. Si les données sont disponibles, la validation rétrospective d'un essai analytique est possible.

---

### **17.3 Validation au laboratoire d'essai et validation pilote**

Il n'est pas toujours possible de valider des procédés de fabrication sur le site de production. Un exemple en est la validation de l'élimination des impuretés lors d'étapes séparées de purifications dans le procédé. On ne peut autoriser l'adjonction de fortes teneurs en impuretés inacceptables (endotoxines, ADN, protéines non désirées, bactéries, virus) pour démontrer que le procédé de purification les enlève ou les inactive. Ces études de validation sont donc réalisées dans des laboratoires, à plus petite échelle, et conçues en approximation du procédé à grande échelle. Les essais pilotes représentent une échelle intermédiaire à laquelle on a parfois recours pour déterminer la validité de procédés nouveaux ou modifiés avant de tenter la production en vraie grandeur. Dans les deux cas, et pour accepter que les études de validation donnent la preuve de la validité du procédé en vraie grandeur, il faut démontrer que le passage à une échelle plus réduite s'est bien accompagné du calcul correct de tous les paramètres critiques : durées, températures, quantités, tailles des colonnes, débits, pressions, etc.



---

# Annexe 1 :

## Documents exigés

### **Protocoles de validation**

On trouvera ci-dessous une liste exhaustive des matériels, systèmes, procédés et méthodes devant être validés. Parmi ceux-ci, ceux qui doivent être validés dans la réalité dépendent de la production de chaque établissement.

#### **A. Elimination des déchets**

1. Systèmes d'évacuation des eaux usées domestiques
2. Systèmes d'évacuation en relation avec le procédé
3. Systèmes pour les déchets dangereux
4. Elimination des déchets solides
5. Rejets dangereux

#### **B. Traitement de l'air (QI/QO/QP)**

1. Chauffage
2. Ventilation
3. Air conditionné
4. Systèmes de filtres à air
5. Enceintes de sécurité biologique
6. Hottes à flux laminaire
7. Hottes à fumée

#### **C. Eau (QI/QO/QP)**

1. Eau purifiée
2. Eau pour préparations injectables
3. Adduction d'eau potable

#### **D. Production de vapeur (QI/QO/QP)**

1. Au niveau de l'usine (vapeur brute)
2. Vapeur purifiée

#### **E. Systèmes de refroidissement (QI/QO/QP)**

1. Refroidisseurs
2. Tours de refroidissement

---

## **F. Gaz (QI/QO/QP)**

1. Air comprimé
  - a. Stérile
  - b. Non stérile
  - c. Alimentation en air des appareils
  - d. Air industriel
  - e. Air purifié (pour la fermentation)
2. Azote
  - a. Stérile
  - b. Non stérile
3. Autres gaz
  - a. Oxygène
  - b. CO<sub>2</sub>

## **G. Systèmes électriques (QI/QO)**

1. Alimentation standard
2. Alimentation d'urgence
3. Alimentation de secours

## **H. Matériel (QI/QO)**

1. Production
2. Laboratoire de contrôle de la qualité

## **I. Stérilisation**

1. Stérilisation à la vapeur (autoclaves) (QI/QO/QP)
  - a. Stérilisation pour la préparation des éléments
  - b. Stérilisation finale
  - c. Stérilisation au laboratoire
2. Stérilisation à la chaleur sèche/dépyrogénéation (QI/QO/QP)
  - a. Tunnels
  - b. Fours
3. Filtration terminale
4. Stérilisation au gaz (QI/QO/QP)
  - a. Stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène (EtO)
5. Rayonnements

## **J. Nettoyage**

1. Méthodes sur site
  - a. Stériles
  - b. Courantes
2. Procédés de stérilisation sur site
3. Nettoyage de l'établissement
  - a. Matériel
  - b. Zones à atmosphère contrôlée
  - c. Zones d'asepsie
  - d. Nettoyage antiseptique
  - e. Blanchissage
  - f. Nettoyage général de l'établissement (gardiennage)

---

## **K. Matériel pour la préparation des composants**

1. Matériel de nettoyage des récipients (QI/QO/QP)
  - a. Manuel
  - b. Semi-automatique (commandes programmables)
  - c. Automatique (à commande informatisée)
2. Matériel de nettoyage des systèmes de fermeture (QI/QO/QP)
  - a. Manuel
  - b. Semi-automatique (commandes programmables)
  - c. Automatique (à commande informatisée)
3. Procédés de nettoyage, dépyrogénéation, stérilisation

## **L. Préparation de solutions aseptiques**

1. Procédé de fabrication des solutions
2. Procédé de filtration des solutions

## **M. Remplissage stérile (en condition d'asepsie ou stérilisation finale)**

1. Remplissage de la solution
  - a. Manuel
  - b. Automatique
2. Lyophilisation
3. Fermeture du récipient
  - a. Bouchage manuel du flacon
  - b. Bouchage automatique du flacon
  - c. Scellage des ampoules
4. Pose des bouchons

## **N. Finition**

1. Etiquetage
  - a. Manuel
  - b. Semi-automatique
  - c. Automatique
2. Conditionnement (mise en boîtes)

## **O. Procédés de fabrication**

1. Fermentation
  - a. Ensemencement
  - b. Fermentation
  - c. Séparation des cellules
2. Croissance cellulaire
  - a. Réacteur
  - b. Bouteille pour agitateur rotatif
3. Préparation du tampon
  - a. Pesée
  - b. Préparation du tampon
    - i. Filtration stérile
    - ii. Stérilisation
  - c. Conservation du tampon
4. Purification
  - a. 1<sup>re</sup> étape
  - b. Etapes 2, 3, etc.
  - c. Etape finale
5. Lyophilisation en gros



---

**P. Conservation / opérations à l'entrepôt (conservation, attente, répartition)**

1. Arrivée/réception
2. Entreposage
3. Conservation en cours de procédé
4. Conservation des produits finis et agréés
5. Sortie/répartition/expédition

**Q. Méthodes analytiques**

1. Matières premières
2. Produits en cours de procédé
3. Produits intermédiaires
4. Produit final

**R. Autres**

1. Validation du sous-traitant (fabrication externe)
2. Validation du vendeur/vérification du fournisseur
3. Animaux
  - a. Soins et manipulation des animaux
  - b. Validation du fournisseur (audit)

---

# Annexe 2 :

## Liste des validations demandées par trois fabricants de vaccins

Les titres des protocoles de validation dans les pages suivantes ont été donnés par les sociétés ayant contribué à ce projet. Ces listes ont été reproduites en annexe du Guide de la validation pour donner des exemples du nombre et de la diversité des protocoles nécessaires pour la production et les essais des vaccins. Ils sont classés dans l'ordre donné par l'établissement d'origine.

### **Massachusetts Public Health Biologic Laboratories, Jamaica Plain, Massachusetts**

#### ***Documents des MPHBL relatifs à la validation et à l'étalonnage pour la production du vaccin DTC***

Etalonnage des couples thermoélectriques des écrous cages  
Qualification de l'installation des autoclaves  
Qualification opérationnelle des autoclaves  
Etalonnage des enregistreurs Partlow IV  
Qualification de l'installation du système d'alimentation en eau du distillateur  
Qualification opérationnelle du système d'alimentation en eau du distillateur  
Validation du système d'alimentation en eau du distillateur  
Qualification de l'installation du distillateur Finn Aqua  
Qualification opérationnelle du distillateur Finn Aqua  
Qualification de l'installation du système de distribution d'eau pour préparations injectables  
Qualification opérationnelle du système de distribution d'eau pour préparations injectables  
Validation du distillateur Finn Aqua et du système de distribution d'eau pour préparations injectables  
Validation du système Foxboro pour l'eau distillée : passage à l'utilisation de l'eau provenant du circuit d'alimentation en eau pour préparations injectables  
Supervision du démarrage du système Chromalox et de la cuve de décongélation  
Qualification opérationnelle de l'extension du circuit d'eau pour préparations injectables pour la rénovation des locaux de préparation des vaccins de 1995  
Qualification opérationnelle et qualification des performances du système d'eau froide pour préparations injectables  
Qualification de l'installation du deuxième réservoir d'eau pour préparations injectables  
Qualification opérationnelle et qualification des performances pour le deuxième réservoir d'eau pour préparations injectables  
Qualification opérationnelle des systèmes CVC pour la rénovation des locaux de production des vaccins de 1995  
Qualification des installations pour les chambres froides classées et non classées  
Qualification opérationnelle pour toutes les chambres froides  
Qualification des installations pour les incubateurs  
Qualification opérationnelle des incubateurs  
Qualification des installations pour les hottes de classe 100 et les hottes à fumées  
Qualification opérationnelle des hottes de classe 100 et des hottes à fumées  
Qualification des installations pour les réfrigérateurs et les congélateurs

---

Qualification opérationnelle des réfrigérateurs et des congélateurs  
Qualification de l'installation du système de contrôle du milieu Met One  
Qualification des installations de vapeur propre  
Qualification opérationnelle du système de vapeur propre  
Qualification des installations d'air comprimé  
Qualification opérationnelle du système d'air comprimé  
Qualification des installations du panneau d'alarme F&D  
Qualification opérationnelle du panneau d'alarme F&D  
Validation du nettoyage du matériel de remplissage  
Plan directeur des validations dans l'établissement de production de vaccins  
QP pour les chambres froides, les réfrigérateurs, les congélateurs et les incubateurs non classés  
QP des enceintes de sécurité biologique et des hottes à flux laminaire  
QP du CVC  
Validation du procédé de purification des toxines  
Qualification des performances du circuit d'eau chaude pour préparations injectables (rénovation des locaux)  
Qualification des performances et validation du procédé pour la centrifugeuse Sorvall (laboratoire de purification des toxines)  
Etalonnage des densimètres  
Etalonnage des manomètres sanitaires  
Etalonnage de l'échantillonneur d'air RCS (Biotest)  
Validation et contrôle de la préparation de la verrerie  
Plan de validation des systèmes informatiques à MPHBL  
QO du système de contrôle de l'étalonnage  
Validation du procédé de transfert du vrac vers le remplissage  
Standardisation annuelle de l'antitoxine diphtérique obtenue par floculation  
Méthode de validation de la filtration des cultures de *Diphtheria*  
Validation de la méthode du test de floculation  
Validation du procédé de purification par le sulfate d'ammonium  
Matériel NIST (*National Institute of Standards and Technology*)  
Validation du procédé de nettoyage à l'aide d'écouvillons  
Etalonnage trimestriel des chambres froides, des incubateurs et des bains-marie  
Etalonnage des manomètres  
Normes pour les essais de validation dans le cadre du CQ  
CQ du bouillon soja trypticase pour la validation du remplissage  
Nettoyage de la verrerie et validation du nettoyage  
Standardisation des thermomètres

### **Biomanguinos/FIOCRUZ, Unité de production du vaccin antiamaril au Brésil**

#### ***Protocoles de validation liés à la production du vaccin contre la fièvre jaune (en cours de révision)***

Protocole de validation de l'air chaud  
Protocole de validation du tunnel de stérilisation à l'air chaud  
Protocole de validation des hottes à flux laminaire  
Protocole de validation des autoclaves  
Etalonnage du pH-mètre  
Etalonnage des balances  
Etalonnage du manomètre  
Etalonnage des thermocouples aux fins de validation

---

**Gerencia General De Biológicos Y Reactivos, Mexico, Mexique**

***Mexique : documents pour la validation du vaccin DTC (en cours)***

- Guide de la validation
- Plan directeur
- Plan directeur pour chaque système ou procédé
- Normes et réglementation des BPF courantes (justification de la validation)
- Méthodes de validation
- Critères d'acceptation et spécifications
- Méthodes de test
- Etalonnage et programme de maintenance préventive
- Protocole
- QI
- QO
- QP

---

## Annexe 3 : Bibliographie

1. Agalloco J., "Points to Consider" in the Validation of Equipment Cleaning Procedures, vol. 46, N° 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, septembre-octobre 1992, p. 163 à 168
2. Austin P. R., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-cleanrooms and Aseptic Areas. Contamination Control Seminars, Michigan, 1994
3. Australie. Therapeutic Goods Administration, Australian Code of Good Manufacturing Practice For Therapeutic Goods – Medicinal Products, août 1990
4. Canada, Directives de la Direction des Médicaments. Méthodes acceptables. Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, 1994
5. Canada, Directives de la Direction des Médicaments. Directives pour les Bonnes pratiques de fabrication (BPF), projet de consultation, quatrième édition. Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, 1995
6. Chapman K. G., Fields T. J., Smith B. C., "Q. C." Pharmaceutical Technology, janvier 1996, p. 74 à 79
7. Commission of the European Communities. Analytical Validation (July 1989). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III (addendum July 1990)
8. Commission of the European Communities. Development Pharmaceutics and Process Validation (April 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
9. Commission of the European Communities. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Jan 1992
10. Commission of the European Communities. Stability Tests on Active Ingredients and Finished Products (July 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
11. DeSain C., Documentation Basics That Support Good Manufacturing Practices. Advanstar Communications, OH, 1993 (Interpharm Press)
12. DeSain C., Master Method Validation Protocols, Documentation Basics, BioPharm, juin 1992

- 
13. Green C., Cleaning Validation Programs: How to Get Started. Vol. 1, N° 1, Journal of Validation Technology, octobre-novembre 1994, p. 46 à 51
  14. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Interpharm, juillet 1993
  15. Guideline for Good Manufacturing Practice in Egypt, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Central Administration of Pharmacy, OMS, 1994
  16. Institute for Applied Pharmaceutical Sciences. Division of Center of Professional Advancement. Quality Assurance and Control for Biotechnology, février 1994
  17. Institute of Environmental Sciences. Testing Cleanrooms, Contamination Control Recommended Practice 006.2, IES-RP-CC006.2
  18. Lanese J., A Model Standard Operating Procedure for Validation, The Documentation Department. Vol. 1, N° 4, Journal of Validation Technology, août 1995, p. 60 à 77
  19. Levchuk J. W., Good Validation Practices: FDA Issues. Vol. 48, N° 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, septembre-octobre 1994, p. 221 à 223
  20. Little Lauren E., Validation of Immunological and Biological Assays. BioPharm, novembre 1995 p. 36 à 42
  21. Naglak T. J., Keith M. G., Omstead D. R., Validation of Fermentation Processes. BioPharm, juillet-août 1994, p. 28 à 36
  22. Organisation internationale de standardisation. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6, Genève, 1994
  23. PDA Commentary: EU Guide to Good Manufacturing Practice, Annex on the manufacture of Sterile Medicinal Products (Draft 4, III/5805/94, 19 June 1995), PDA Letter, janvier 1996, p. 16
  24. Pedersen H. L., Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances: An FDA Perspective. Vol. 1, N° 4, Journal of Validation Technology, août 1995, p. 7 à 11
  25. Reeks B. D., The Validation of Steam Sterilisers. Tutorial No. 2, The Parenteral Society, 1990
  26. The Gold Sheet, FDA's Inspection Concern for Bulk Pharmaceutical Chemical Firms, Quality Control Reports, The Gold Sheet, FDC Reports Inc., 1995
  27. The Use of Process Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Technical Monograph No. 4, The Parenteral Society, juin 1993
  28. U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Part 211), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
  29. U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
  30. US-FDA. Guide to Inspections of High Purity Water Systems. Juillet 1993

- 
31. US-FDA. Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, FDA Cat. No-FDAGL-4, mai 1987
  32. US-FDA. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Center for Drugs and Biologics and Office of Regulatory Affairs, juin, 1987
  33. US-FDA. International Conference on Harmonisation; Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability. DHHS, Federal Register, vol. 60, 1<sup>er</sup> mars 1995, p. 11260
  34. US-FDA. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Extension of: Text on Validation of Analytical Procedures, Department of Health and Human Services, FDA, vol. 61, N° 46, Docket No. 96D-0030, 1996
  35. USP. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments <1116>, In-Process Revision, Pharmacopeial Forum, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., vol. 21, N° 2, mars-avril 1995
  36. USP. Validation of Compendial Methods <1225>, General Information, The United States Pharmacopeia 23, 1995
  37. Comité OMS d'experts de la standardisation biologique, Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques. Série de Rapports techniques, N° 822, annexe 1, OMS, Genève, 1992
  38. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Validation des méthodes analytiques utilisées pour l'examen des produits pharmaceutiques. Série de Rapports techniques, N° 823, annexe 5, OMS, Genève, 1992
  39. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Série de Rapports techniques, N° 823, annexe 1, OMS, Genève, 1992

***Ajouté en cours de révision***

40. Sharp J., Validation – How Much is Required?. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, mai-juin, 1995, p. 111 à 118

---

**Organismes avec lesquels prendre contact pour se procurer certaines des références :**

Australie : Therapeutic Goods Administration: GMP Audit and Licensing Section, PO Box 100, Woden, ACT 2606

BioPharm : Advanstar Communications, Marketing Services, 7500 Old Oak Blvd, Cleveland, OH, 44130, USA

Canada : Division de l'édition au Groupe Communication Canada, Ottawa, Canada, K1A 0S9

Commission des Communautés européennes: Bureau des Publications officielles des Communautés européennes, 2, rue Mercier, L-2985, Luxembourg.

Institute for Applied Pharmaceutical Sciences : 144 Tices Lane, East Brunswick, New Jersey, 08816, USA

Institute of Environmental Sciences : 940 East Northway Highway, Mount Prospect, Illinois, 60056, USA

Interpharm Group of Companies : 1358 Busch Parkway, Buffalo Grove, Illinois, 60089, USA

Organisation internationale de normalisation : Genève, Suisse

Parenteral Drug Association (PDA) 7500 Old Georgetown Road, Suite 620, Bethesda, Maryland, 20814, USA

Parenteral Society, The: 6 Frankton Gardens, Stratton St Margaret, Swindon, Wiltshire, Royaume-Uni

U.S. Code of Federal Regulations (CFR) : Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington DC 20402, USA

United States Pharmacopoeia (USP) : US Pharmacopeial Conventions Inc., Order Processing Dept, PO Box 2248, Rockville, Maryland, 20852, USA

U.S. Food and Drug Administration : Office of Regulatory Affairs, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland, 20857, USA

Organisation mondiale de la Santé : Bureau des publications, OMS, Genève, Suisse



---

# Annexe 4:

## Glossaire

*(Les chiffres entre parenthèses renvoient aux références de l'annexe 3. Autant que possible, ce sont les définitions de l'OMS qui sont reprises ci-dessous)*

coefficient de corrélation ( $r$ ) : racine carrée du coefficient de détermination, il mesure la concordance linéaire des observations. Plus le coefficient s'approche de  $\pm 1$ , plus la relation est linéaire. (4)

coefficient de détermination ( $R^2$ ) : taux de variation s'expliquant par l'ajustement du modèle à la variation totale. Plus le coefficient est important, meilleur est l'ajustement. Si le modèle est linéaire, le coefficient de détermination est le carré du coefficient de corrélation. (4)

coefficient de variation (CV) : écart type, exprimé en pourcentage, d'un ensemble de chiffres par rapport à la moyenne. On l'appelle souvent l'écart type relatif. (4)

contrôle des modifications : processus formel par lequel des modifications apportées au matériel, aux systèmes, aux procédures ou aux procédés sont proposées par les unités ou les personnes prévoyant de les mettre en application. Ces modifications sont alors examinées par des représentants qualifiés de l'assurance de la qualité et d'autres secteurs intéressés pour déterminer si elles auront une incidence sur la validation ou la qualification. Ces personnes doivent décider s'il faudra valider le système ou prendre des mesures pour garder au système son statut de système validé. (18)

critère d'acceptation : critères spécifiques pour les résultats soit du contrôle d'un procédé soit d'un test. Les critères sont définis dans un protocole de validation ou de qualification et doivent être remplis pour que l'on puisse considérer le procédé comme validé ou le matériel comme qualifié. (18)

domaine d'utilisation : pour un test analytique, intervalle entre la limite supérieure et la limite inférieure de la concentration en analyte, limites comprises, dans lequel on a montré que la méthode avait une précision, une exactitude et une linéarité acceptables si la méthode est mise en œuvre selon les prescriptions écrites. (7)

domaine d'utilisation acceptable : pour un paramètre opérationnel, domaine pour lequel on a démontré et prouvé que le procédé donne systématiquement un produit acceptable. Il doit comprendre le domaine opérationnel prédéfini et même s'étendre au-delà. Il doit être déterminé au cours de la phase de mise au point du procédé et démontré pendant la validation. Il peut être étendu au cycle de vie du produit avec un protocole de validation approprié, des données et une documentation d'appui. (18)

écart type (ET) : racine carrée de la variance. (4)

---

erreur systématique : erreur entre la moyenne observée avec la méthode analytique et la valeur réelle (valeur nominale). Elle peut être positive (résultats trop élevés) ou négative (résultats trop bas). Il peut aussi n'y avoir aucune différence, auquel cas l'erreur systématique est alors égale à zéro. (4)

étalon : tout matériel d'identité, de pureté ou d'activité reconnue. Un étalon officiel est obtenu d'après une source officielle comme la pharmacopée britannique, la pharmacopée américaine ou l'OMS. On peut aussi produire des étalons maison en caractérisant l'identité, la pureté ou l'activité relative par rapport à un étalon officiel ou en déterminant la pureté absolue par d'autres techniques. Suivant l'usage prévu (qualitatif ou quantitatif) et la nature de l'essai, un degré moindre de pureté peut être acceptable. (4)

étalonnage : ensemble des opérations qui établissent, dans des conditions spécifiées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure (dispositif de pesée en particulier), d'enregistrement ou de contrôle ou les valeurs représentées par une mesure matérielle et les valeurs connues correspondantes d'un étalon de référence. Les limites d'acceptation des résultats de ces mesures doivent être spécifiées. (39)

exactitude : elle exprime le degré de concordance entre la valeur acceptée comme la valeur réelle conventionnelle (norme maison) ou une valeur acceptée de référence (norme internationale, par exemple de la pharmacopée) et la valeur obtenue (valeur moyenne) en appliquant la méthode de test un certain nombre de fois. Elle donne une indication des erreurs systématiques. (7)

filtre de stérilisation (pour les liquides) : filtre qui, mis en contact avec le micro-*organisme Pseudomonas diminuta* à une concentration minimale de 10<sup>7</sup> cellules par cm<sup>2</sup> de surface filtrante, produit un effluent stérile. (32)

« front-to-back » : parties aliquotes d'un seul échantillon testées à différentes reprises au cours de l'essai, c'est-à-dire près ou loin du moment où sont traités les échantillons témoins. Les valeurs sont comparées pour voir si des variations de manipulation en cours d'essai influent sur la concentration observée. (20)

gamme opérationnelle : gamme pour un paramètre opérationnel, définie par sa limite supérieure et inférieure, permise dans un procédé validé. (18)

justesse : autre terme employé parfois pour exactitude. (22, 33)

limite de détection : quantité la plus faible d'analyte dans un échantillon susceptible d'être détectée mais non quantifiée exactement. Il s'agit principalement d'un paramètre établissant les limites du test. (7)

limite de dosage : plus faible concentration d'analyte qui puisse être mesurée dans un échantillon avec une exactitude et une précision acceptables. Il s'agit d'un paramètre pour les essais quantitatifs portant sur de faibles concentrations de produit dans des échantillons et on l'utilise en particulier pour doser les impuretés ou les produits de dégradation. (33)

linéarité : capacité d'un procédé analytique à donner (dans une gamme déterminée) des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon. (7) (33)

---

méthode analytique : il s'agit de la manière de réaliser une analyse. Elle doit décrire en détail les étapes nécessaires à la réalisation du test, dont la liste qui suit n'est pas limitative : échantillonnage, norme de référence, préparation des réactifs, utilisation des appareils, production de la courbe d'étalonnage, utilisation de formules mathématiques, etc. (33)

méthode de test : ensemble des opérations nécessaires pour étudier un analyte : préparation de l'échantillon ou des produits ou préparations de références et des réactifs, utilisation de l'appareillage, courbes d'étalonnage, formules mathématiques, nombre de tests parallèles, méthodes pour ceux-ci, etc. (7)

paramètre critique : paramètre fonctionnel déterminant les conditions dans lesquelles un produit est fabriqué et qui doivent être maîtrisées pour obtenir les qualités désirées ou spécifiées du produit. (18)

plan de validation : plan documenté (plan directeur des validations) décrivant les lignes directrices, l'esprit, la stratégie et la méthodologie pour la validation d'un site, d'un procédé ou d'un produit. Le plan peut servir de résumé d'orientation au sein d'une société ou pour introduire le personnel de réglementation dans un projet. Il doit définir les responsabilités ainsi que le matériel et les procédés nécessitant une qualification ou une validation. Il peut également comprendre un schéma couvrant un procédé général. (18)

précision : la précision d'une méthode analytique exprime le degré de concordance (ou de divergence) entre une série de dosages obtenus à partir d'échantillons multiples prélevés sur un même échantillon homogène dans les conditions prescrites. On peut envisager la précision à trois niveaux : répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité. Elle doit être étudiée à l'aide d'échantillons authentiques et homogènes. Toutefois, s'il n'est pas possible d'obtenir un échantillon homogène, on peut l'étudier à partir d'échantillons préparés artificiellement ou d'une solution. On exprime en général la précision d'une méthode analytique à l'aide de la variance, de l'écart type ou du coefficient de variation d'une série de mesures. (33) La précision donne une indication des erreurs aléatoires. (7)

précision d'un lot à l'autre : précision des dosages multiples d'un seul échantillon analysé au cours de divers traitements en utilisant des lots différents de matériel (composants de l'essai, animaux de laboratoire, tampons de lavage). (20)

précision en cours d'essai : autre désignation de la répétabilité. (33)

précision intermédiaire : elle exprime les variations au sein du laboratoire (jours, personnes effectuant l'analyse, matériel, etc.). (33)

procédé critique : procédé pouvant entraîner des différences dans la qualité d'un produit pharmaceutique. (39)

programme de validation : effort organisé conçu pour donner l'assurance que tout le matériel est bien qualifié, que les procédés sont validés et que ces qualifications et validations se maintiennent conformément aux pratiques industrielles et aux prescriptions réglementaires en vigueur. (18)

protocole : plan documenté, examiné et approuvé avant son exécution, pour tester un procédé, un système ou un élément du matériel. Une fois achevé, le protocole et les résultats sont à la base de la documentation établissant que le procédé fonctionne comme prévu. (18)

---

qualification : méthode établissant, preuves à l'appui, qu'un élément du matériel ou un procédé est conçu, installé et fonctionne correctement. (18) (En général, on valide le matériel au moyen de la qualification de l'installation et de la qualification opérationnelle et les systèmes par la qualification des installations, la qualification opérationnelle et la qualification des performances. Dans l'usage courant, validation du procédé et qualification des performances sont souvent synonymes)

qualification des installations (QI) : vérification, preuves à l'appui, qu'au moment de l'installation, le matériel ou les systèmes en relation avec le matériel (systèmes d'appui ou utilitaires) sont conformes aux recommandations du fabricant, ainsi qu'aux spécifications techniques (conception et système) et aux codes. (18)

qualification des performances (QP) : preuves documentées qu'une étape d'un procédé, l'ensemble du procédé ou une méthode analytique fonctionne comme prévu et donne des produits intermédiaires, des produits finals ou des résultats répondant uniformément aux spécifications et conditions correspondantes définies dans le protocole. Il est important d'établir des critères d'acceptation clairs et spécifiques pour chaque paramètre critique. (18)

qualification opérationnelle (QO) : vérification, preuves à l'appui, qu'un matériel ou un système fonctionne conformément aux spécifications du fabricant et aux conditions du procédé et que les systèmes appropriés de BPF (par exemple formation, étalonnage, entretien) sont bien en place. (18)

répétabilité : exprime la précision dans les mêmes conditions : même personne effectuant l'analyse, même appareil, faibles intervalles de temps, réactifs identiques. (7)

reproductibilité : exprime la précision dans différentes conditions, par exemple laboratoires, réactifs de diverses origines, analystes, jours, appareils de différents fabricants, etc. (7) ; elle exprime également la précision obtenue par plusieurs laboratoires (études en collaboration, s'appliquant en général à la normalisation de la méthodologie). (33)

revalidation : vérification des résultats de la méthode à la suite d'un changement du matériel analysé avec la méthodologie employée. Ces modifications ne doivent pas avoir des conséquences négatives sur les résultats obtenus avec la méthode originale. (4)

robustesse : degré de reproductibilité des résultats de test obtenus avec l'analyse des mêmes échantillons et des variations mineures des conditions de l'essai par rapport aux conditions normalisées : variation de la température, de la composition des phases, des débits ou des volumes d'injection. Ce sont les résultats des tests sur des paramètres fonctionnels et ambiants de la méthode. Elle comprend également des concepts plus larges vérifiés au moyen d'études en collaboration : perte de sensibilité des résultats à cause des modifications du matériel, du changement de laboratoire ou de personne effectuant l'analyse. (4)

sélectivité : voir spécificité

---

sensibilité : pour les essais physico-chimiques, possibilité de déceler de petites différences de concentrations (rapport entre la modification de la réponse par cette méthode et une modification de la concentration de l'analyte, ou pente de la courbe analytique d'étalonnage).

Pour les essais d'une autre nature (biologiques, par exemple), l'incidence des vrais positifs obtenus lors de la réalisation d'un essai sur des animaux ayant une maladie ou une pathologie connue. (4)

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux positifs}} \times 100$$

situation la plus défavorable : ensemble de conditions comprenant les limites supérieures et inférieures de fonctionnement du procédé et de circonstances, y compris celles prévues dans le mode opératoire normalisé, aboutissant au plus grand risque d'échec du procédé ou du produit par rapport aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas obligatoirement l'échec du procédé ou du produit. (32)

spécificité :

1) Possibilité d'évaluer sans équivoque l'analyte parmi des composants susceptibles d'être présents. Il s'agit en général d'impuretés, de produits de dégradations, de matrices, etc. Cette définition a les conséquences suivantes :

**Test d'identité** : s'assurer de l'identité de l'analyte.

**Tests de pureté** : s'assurer que toutes les méthodes analytiques mises en œuvre permettent d'obtenir une description exacte des impuretés, c'est-à-dire des substances apparentées, des métaux lourds, des concentrations en solvants résiduels, etc.

**Essai** : (dosage du contenu ou activité) : donner des résultats exacts qui permettent de décrire exactement le contenu de l'échantillon en analyte ou l'activité de celui-ci. (33)

2) La spécificité d'une méthode est sa capacité à doser exactement et spécifiquement l'analyte en présence d'autres composants susceptibles d'être présents dans l'échantillon. Une méthode peut être « spécifique » pour un ou plusieurs des composants du mélange et « non spécifique » pour les autres. On exprime souvent la spécificité par l'erreur systématique dans les résultats obtenus en analysant des échantillons contenant des éléments ajoutés (impuretés, produits de dégradation, produits chimiques apparentés ou placebos) et en les comparant avec les résultats des échantillons sans substances ajoutées. L'erreur systématique peut s'exprimer comme la différence des résultats de l'essai pour deux groupes d'échantillons. La spécificité mesure le degré d'interférence (ou son absence) dans l'analyse d'un mélange complexe. (4)

stabilité à la congélation et à la décongélation : validation de la capacité d'un échantillon donné de subir plusieurs congélations et décongélation. L'échantillon est congelé et décongelé de multiples fois. Après chaque cycle, une partie aliquote est prélevée. Le processus est répété jusqu'à cinq fois. Chaque partie aliquote subit un triple essai et les valeurs obtenues sont comparées pour déterminer la stabilité du principe actif. (20)

stérilisation par surdestruction : procédé suffisant pour assurer une diminution d'au moins 12 log du nombre de micro-organismes avec une valeur « D » minimale de 1 minute. (32)

---

surfaces critiques : surfaces en contact avec des produits, des récipients ou des fermetures stérilisés. (32)

système de procédé : association du matériel, des méthodes et des systèmes d'appui (CVC, aération, contrôle de l'air ambiant, etc.) assemblés pour la réalisation d'un procédé spécifique. Les méthodes incluent les procédures d'appui BPF (par exemple la formation, l'étalonnage et l'entretien) devant être en place et respectées pour rester dans le cadre de la réglementation. (18)

témoin : les témoins ressemblent à l'échantillon dont la composition est inconnue et subissent parallèlement le même essai, dans les mêmes conditions et avec la même méthode. Les résultats servent ensuite à calculer la moyenne et l'écart type du test. On utilise les témoins pour mesurer l'exactitude. (4)

valeur « D » : temps (en minutes) nécessaire à une température donnée pour obtenir une réduction de 90 % du nombre des micro-organismes. (32)

validation : opération destinée à démontrer, preuves à l'appui, qu'une procédure, un procédé, un matériel, une substance, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats escomptés. (39)

validation prospective : exécution et documentation d'un protocole d'essai approuvé au préalable et conçu pour établir qu'un procédé fonctionne comme prévu, avant la diffusion d'un produit fabriqué dans les circuits de distribution. Un minimum de trois lots est requis. Si l'on fabrique des lots de taille réduite, chacun d'entre eux doit avoir au moins un dixième de la taille des lots de production ou compter 100 000 unités, en retenant la plus grande de ces deux possibilités. (18)

variance : mesure de la dispersion des points autour de la moyenne. L'écart type, c'est-à-dire la racine carrée de la variance, sert également à mesurer la dispersion. (4)

zones critiques : zones dans lesquelles les produits, les récipients ou les fermetures stérilisés sont exposés à l'environnement. (32)

---

# Annexe 5 :

## Protocoles de validation fournis par un fabricant de vaccins

<b>Massachusetts Public Health Biologic Laboratories.....</b>	<b>97</b>
1) Plan directeur de la validation pour l'unité de production des vaccins .....	97
2) Validation des méthodes de nettoyage au moyen d'écouvillons pour recueillir des échantillons de protéines résiduelles .....	105
3) Plan directeur de la validation pour le remplissage stérile avec le bouillon trypticase soja .....	109
4) Normes des essais de validation dans le cadre du contrôle de la qualité .....	146

---

## Massachusetts Public Health Biologic Laboratories

### 1) Plan directeur de la validation pour l'unité de production des vaccins

#### MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES

##### Mode opératoire normalisé

<u>Division : Vaccins / Assurance de la qualité</u>	<u>Rév. : 1</u>	<u>MON n° : 11GN018</u>
<u>Auteurs : B.Rost &amp; D. Povey</u>	<u>Date : 5 avril 1995</u>	<u>Remplace : 20/01/94</u>
<u>Visa du département :</u>	<u>Date :</u>	<u>Date d'effet :</u>
<u>Visa du Département AQ :</u>	<u>Date :</u>	<u>page 1/7</u>
<u>Procédure : Plan directeur de la validation pour l'unité de production des vaccins</u>		

### I. OBJECTIF

L'unité de production des vaccins est en cours de rénovation pour fournir une atmosphère contrôlée et réserver de l'espace pour une séparation plus nette des procédés. Le plan directeur de la validation sert à décrire les validations devant être effectuées.

### II. APPLICATION

Ce plan s'applique à l'unité de production des vaccins des MPHBL. Il est conçu pour décrire les validations nécessaires dans cette unité, y compris pour les utilitaires et le matériel utilisés pour la préparation des produits homologués.

### III. RESPONSABILITES

Le Département technique est responsable de la coordination entre les parties sous contrat et le personnel technique pendant les travaux de rénovation, les qualifications des installations (QI) et les qualifications opérationnelles (QO).

Le Département des Vaccins a la charge de prélever les échantillons et de les soumettre au contrôle de la qualité dans les conditions précisées par chaque qualification des performances (QP) et par chaque MON de validation qui s'y rapporte (voir section VI).

Le Contrôle de la qualité a la charge d'analyser les échantillons et de notifier les résultats à la fois au Département des Vaccins et au Département Assurance de la qualité.

Le spécialiste de l'assurance de la qualité a la responsabilité de coordonner la documentation et de réunir les dossiers de validation. Le Département AQ et le Département des Vaccins établiront ensemble les critères d'acceptation pour les MON de chaque élément de la validation.

Le Chef du Département des Vaccins, le Directeur du Département Assurance de la qualité, le Directeur adjoint pour les opérations de qualité et soit le Sous-directeur soit le Directeur ont la responsabilité d'étudier et d'approuver les validations (documenté sur la couverture IPQA-007).



---

#### **IV. MATERIEL**

Tel que requis pour chaque validation.

#### **V. METHODE**

Toutes les validations doivent respecter les directives générales indiquées dans le MON n° 11GN009, « Plan directeur de la validation aux MPHBL ». Les qualifications des installations et les qualifications opérationnelles suivront les modèles généraux décrits dans les MON n° 11GN011 et n° 11GN012, en plus des points spécifiques notés pour chaque section.

##### *A. Validation des utilitaires : système de chauffage, ventilation, climatisation (CVC)*

1. *Qualification des installations (QI)* : le système CVC doit être testé, ajusté et réglé en fonction de l'architecture des locaux et des normes opérationnelles dans l'unité. Ces opérations sont réalisées sous contrat par Crown, ainsi qu'il est précisé dans le document SMMA n° 15990.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : la qualification opérationnelle du CVC sera confiée à une entreprise extérieure qui sera désignée à une date ultérieure. La qualification du système tiendra compte des paramètres suivants :
  - a. pressions différentielles de l'air ;
  - b. vitesse du débit d'air ;
  - c. contrôle de la température ;
  - d. humidité relative ;
  - e. numération des micro-organismes viables et des particules non viables dans l'air.
3. *Qualification des performances (QP)* : l'unité sera contrôlée pendant deux semaines dans des conditions statiques pour établir la fiabilité du système. Cet essai comprendra un contrôle des particules non viables et une analyse des micro-organismes viables dans l'air pour chaque système de CVC et chaque jour (avec un roulement quotidien des salles). Lorsque ces données sont acceptables, les tests seront réalisés pendant deux semaines en conditions dynamiques. Les différentiels de pression dans toute l'unité seront contrôlés chaque jour.
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification*
  - a. L'unité a un programme de contrôle du milieu ambiant, avec contrôle mensuel des particules non viables et contrôle hebdomadaire des micro-organismes viables dans l'air pendant les activités normales dans la zone (10G001). Un profil bactériologique annuel est également établi (CQ MON n° D22). Les particules non viables seront contrôlées à chaque fois pour toute manipulation ouverte.

- 
- b. Une entreprise externe sous contrat procède tous les six mois au contrôle et à la certification du système HEPA (11GN003).
  - c. Contrôle quotidien des différentiels de pressions d'air pour veiller que le débit d'air soit correct. Les manomètres font partie du programme d'étalonnage des MPHBL.
  - d. Le contrôle de l'air ambiant avec mesure de la température et de l'humidité relative fera partie d'un programme trimestriel d'entretien et d'étalonnage et sera inclus dans le registre de contrôle.

*B. Validation des utilitaires : système de production d'eau pour préparations injectables*

1. *Qualification des installations (QI)* : l'installation pour la production d'eau pour préparations injectables comprendra des raccordements supplémentaires au système existant. La qualification des installations comprendra les conduites et les critères de l'eau pour préparations injectables d'après les spécifications du projet.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : la QO du système de production d'eau pour préparations injectables reposera sur le mode opératoire technique actuel (MON n° 11EN022).
3. *Qualification des performances (QP)* : les nouveaux raccordements seront intégrés dans le roulement actuel de tests (CQ MON n° D2a). Les micro-organismes, les endotoxines, le pH et la température seront analysés par roulement dans tous les raccordements tous les jours pendant deux semaines. Les analyses chimiques auront lieu une fois par semaine. Les nouveaux raccordements devront être testés au moins trois fois au cours de cette période.
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : le MON actuel s'appliquera aux nouveaux raccordements (CQ MON n° D2a). Le service technique poursuivra ses pratiques pour l'entretien préventif de l'appareil à distiller. La température et la conductivité seront contrôlées en permanence dans l'appareil à distiller et les circuits de distribution.

*C. Validation des utilitaires : système d'air comprimé et traité*

1. *Qualification des installations (QI)* : l'installation consistera à ajouter des bouches au système d'air comprimé existant actuellement. La qualification des installations comprendra les canalisations et les critères relatifs à l'air sous haute pression en fonction des spécifications du projet.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : la qualification opérationnelle pour l'air comprimé comprendra le fonctionnement des bouches pour la fiabilité du système en comparant la pression avec le temps et la pureté de l'approvisionnement.
3. *Qualification des performances (QP)* : la qualification des performances comprendra le contrôle de la pression pendant deux semaines. L'air sera analysé pour contrôler qu'il est dépourvu de résidus d'hydrocarbures.

- 
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : il comprend un contrôle quotidien de la fiabilité du système et de son bon fonctionnement mécanique. Un programme d'entretien préventif a été instauré avec un registre de l'entretien et des contrôles (MON n° 18EN003, 18EN004 et 18EN005).

D. *Validation du matériel : chambres froides non classées*

1. *Qualification des installations (QI)* : la qualification de l'installation de la chambre froide portera sur l'alimentation électrique, la mécanique et la construction, compte tenu des aspects architecturaux et des normes exigibles pour ces chambres froides.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : elle portera sur la gamme des valeurs électriques et thermiques auxquelles elle doit fonctionner compte tenu des spécifications du procédé.
3. *Qualification des performances (QP)* : la température des chambres froides sera contrôlée pendant deux semaines avant leur mise en service. Ce contrôle comprendra un enregistrement continu de la température et des mesures de la température interne faites par le personnel une fois par jour avec des thermomètres certifiés.
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : il y aura un enregistrement continu pour chaque chambre froide et un contrôle quotidien par le personnel. Le système de régulation contrôlant la température et l'humidité relative fera partie d'un programme trimestriel d'entretien et d'étalonnage avec un registre. Les chambres froides doivent faire partie d'un programme trimestriel de contrôle des thermomètres et des chambres froides. Le programme actuel d'entretien préventif sera appliqué (18EN001).

E. *Validation du matériel : chambres froides classées*

1. *Qualification des installations (QI)* : la qualification de l'installation de la chambre froide portera sur l'alimentation électrique, la mécanique et la construction, compte tenu des aspects architecturaux et des normes exigibles pour ces chambres froides.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : l'alimentation électrique et la température de la chambre froide en fonctionnement doivent être qualifiées. Il convient de déterminer le domaine d'utilisation en fonction des spécifications du procédé. Cette qualification sera réalisée par une entreprise extérieure désignée à une date ultérieure.
3. *Qualification des performances (QP)* : la température des chambres froides sera contrôlée pendant deux semaines avant leur mise en service. Ce contrôle comprendra un enregistrement continu de la température et des mesures de la température interne faites par le personnel une fois par jour avec des thermomètres certifiés. Cette qualification comprendra également un contrôle des particules viables et non viables dans l'air dans le cadre du contrôle du système CVC des salles par roulement (page 2).

- 
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : il y aura un enregistrement continu pour chaque chambre froide et un contrôle quotidien par le personnel. Le système de régulation contrôlant la température et l'humidité relative fera partie d'un programme trimestriel d'entretien et d'étalonnage avec un registre. Les chambres froides doivent faire partie d'un programme trimestriel de contrôle des thermomètres et des chambres froides. Le programme actuel d'entretien préventif sera appliqué (18EN001). L'air non viable doit être contrôlé pour toute manipulation ouverte.

#### F. *Validation du matériel : incubateurs*

1. *Qualification des installations (QI)* : pour les incubateurs elle porte sur l'alimentation électrique, la mécanique et la construction de l'appareil en fonction de l'architecture et des normes de procédures.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : elle porte sur le domaine d'utilisation de l'appareil (alimentation électrique, température), en fonction des spécifications du procédé.
3. *Qualification des performances (QP)* : la température de l'incubateur sera contrôlée pendant deux semaines avant sa mise en service. Ce contrôle comprendra un enregistrement continu de la température et des mesures de la température interne faites par le personnel une fois par jour avec des thermomètres certifiés.
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : la température de l'incubateur sera enregistrée en permanence avec une vérification quotidienne de la température interne par du personnel utilisant un thermomètre certifié. Le programme actuel d'entretien préventif sera appliqué (18EN007). L'incubateur doit faire partie d'un programme trimestriel de contrôle des thermomètres et incubateurs. Un registre d'entretien et de nettoyage du matériel sera tenu.

#### G. *Validation du matériel : enceintes de sécurité biologique et hottes de classe 100*

1. *Qualification des installations (QI)* : pour toute hotte, elle comprend l'alimentation électrique d'après les spécifications du fabricant.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : elle comprend le fonctionnement des prises électriques, du rayonnement ultraviolet, de l'alarme et des systèmes d'air à flux laminaire.
3. *Qualification des performances (QP)* : elle comprend les profils de vitesse de circulation de l'air, le scellage des filtres et leur intégrité. Elle est réalisée par une entreprise sous contrat (11GN003).
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : il comprend un programme de certification réalisé par une entreprise sous contrat (11GN003). Les hottes sont testées chaque mois, micro-organismes viables dans l'air et sur les surfaces et particules non viables. Un registre de l'entretien, du nettoyage et de l'utilisation est tenu pour chaque hotte. La validation du nettoyage est faite pour la hotte de la salle de purification des anatoxines. L'analyse des particules non viables dans l'air et des micro-organismes viables sur les surfaces sera faite pour toutes les manipulations ouvertes sous les hottes.

---

#### H. Validation du matériel : centrifugeuse Sorvall à grande vitesse

1. *Qualification de l'installation (QI)* : elle porte sur l'alimentation électrique.
2. *Qualification opérationnelle (QO)* : elle porte sur le minuteur électrique et les normes de température requises pour le procédé.
3. *Qualification des performances (QP)* : la centrifugeuse doit fonctionner au moins trois fois avec contrôle du temps, de la vitesse et de la température selon les prescriptions du procédé.
4. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : l'entretien préventif et le programme d'étalonnage sont sous contrat avec le fabricant. Un registre de l'entretien, du nettoyage et de l'utilisation est tenu. Il y a une validation du nettoyage pour celui réalisé sur la centrifugeuse servant à la purification de l'anatoxine tétanique.

#### I. Validations du matériel : balances

1. *Qualification des performances (QP)* : une entreprise sous contrat procède à la certification au moment de l'installation, puis une fois par an (11GN003).
2. *Programme d'entretien, d'étalonnage et de vérification* : un poids étalon certifié est utilisé chaque jour avant l'utilisation de chaque balance. Chaque balance a son registre d'entretien, de nettoyage et d'utilisation.

#### J. Validations du matériel : instruments

Tous les instruments sont étalonnés régulièrement, conformément au programme d'étalonnage de l'AQ.

#### K. Validation des locaux et des procédés avec le bouillon trypticase soja

1. Une validation du procédé pour la formulation finale sera réalisé avec le bouillon trypticase soja dans la série des mélanges avant le lancement de la production dans la zone de production du vaccin.
2. Les trois premiers lots de chaque composant (diphthérie, tétanos, vaccin anticoquelucheux à micro-organismes entiers) seront isolés et testés en suivant les MON en vigueur. S'ils correspondent aux critères d'acceptation, ils seront remis dans le circuit de production.

#### L. Incidents et écarts

Tout incident ou écart survenant dans les MON couverts par le présent plan seront traité conformément au MON n° 01GN014, « Notification des incidents/écarts de production et mesures prises en conséquences ».

#### M. Contrôle des modifications

Le contrôle de toute modification majeure du plan se fera conformément au MON n° 01QA009 « Contrôle des modifications ».

---

## N. Investigations

Toute partie de la validation ou des validations associées (voir section VI) ne répondant pas aux spécifications est soumise à une investigation de l'AQ (n° 01QA007) et aux mesures correctives prises en conséquence.

## O. Formation dans l'entreprise

Tous les employés travaillant à la production des vaccins seront formés aux procédés de l'établissement.

## VI. DOCUMENTATION

A. Chaque section décrite dans le présent document a son propre mode opératoire normalisé et les formulaires provisoires pour documenter la validation. Il convient de rédiger les MON suivants :

1. QP du système CVC – VAC
2. QI/QO des chambres froides – ENG
3. QI/QO des chambres froides classées – ENG
4. QP de toutes les chambres froides et incubateurs – VAC
5. Contrôle des courbes de température des vaccins - quotidien et hebdomadaire – dans tout l'établissement – VAC
6. QI/QO des incubateurs – ENG
7. QI/QO des enceintes de sécurité biologique et des hottes à flux laminaire – VAC et ENG
8. Programme de surveillance de toutes les hottes dans les locaux de production des vaccins (registre du nettoyage, de l'utilisation et de l'entretien) – VAC et AQ
9. QI/QO des centrifugeuses – VAC et ENG
10. QP/surveillance des centrifugeuses – VAC
11. Entretien préventif des incubateurs – ENG
12. Contrôle de toutes les balances de l'établissement – quotidien, lors de l'utilisation + registre d'utilisation – VAC
13. Fréquence d'étalonnage des instruments – AQ
14. Procédures d'entretien préventif du distillateur et du système de production d'eau pour préparations injectables – ENG
15. Validation du nettoyage pour la hotte utilisée dans la purification des anatoxines – VAC et AQ
16. Validation du nettoyage pour la centrifugeuse utilisée dans la purification des anatoxines – VAC et AQ
17. Formation du personnel dans les nouveaux locaux – VAC
18. Epreuve de validation du bouillon trypticase soja – VAC et QA
19. Contrôle trimestriel des courbes de température – CQ

B. MON existants mais susceptibles de devoir être révisés :

1. MON n° 01GN014, « Notification des incidents/écarts de production et mesures correctives »
2. MON n° 01QA007, « Etablissement des rapports d'investigation dans un laboratoire biologique »
3. MON n° 01QA009, « Contrôle des modifications »

4. MON n° 11EN022 (E-040), « Qualification opérationnelle et qualification des performances du circuit de distribution d'eau chaude pour préparations injectables »
5. 5.MON n° 11GN003, « Etalonnage du matériel d'un laboratoire biologique par des entreprises extérieures »
6. 6.MON n° 11GN009, « Plan directeur de la validation aux MPHBL », plus formulaire provisoire IPQA-007, « homologation de la validation »
7. 7.MON n° 11GN010, « Gestion de l'étalonnage : utilisation, entretien et sécurité »
8. 8.MON n° 11GN011, « Qualifications des installations »
9. 9.MON n° 11GN012, « Qualifications opérationnelles »
10. MON n° 18EN001, « Entretien préventif de l'air conditionné et de la réfrigération
11. MON n° 18EN003 (E-048), « Entretien préventif du compresseur d'air Ingersoll-Rand »
12. MON n° 18EN004 (E-049), « Entretien préventif du compresseur d'air Sullair »
13. MON n° 18EN005 (E-50), « Entretien préventif des dessiccateurs Van-Air »
14. MON n° 18EN007, « Entretien préventif du dessiccateur Hull, systèmes non réfrigérés »
15. CQ MON D2a, « Analyse de la qualité de l'eau »
16. CQ MON D22, « Programme de contrôle annuel du milieu ambiant pour les micro-organismes viables dans les unités de production »
17. VAC MON n° 10G001, « Programme de contrôle mensuel du milieu ambiant pour les particules viables et non viables ».

#### C. Documents connexes

1. Document SMMA n° 15990, « Analyses, réglages et équilibrages »
2. Plan de l'entreprise extérieure pour les QO des hottes
3. La documentation en relation avec le matériel est conservée dans un dossier spécifique et sera sous la responsabilité du futur technicien de la validation.

## VII. HISTORIQUE DE LA REVISION

Rév.	Date d'effet	Modification
Nouveau		Nouveaux documents : 11G001, 11G002 et 11W001
1		Associer les trois documents dans un seul plan directeur de la validation.

---

## 2) Validation des méthodes de nettoyage au moyen d'écouvillons pour recueillir des échantillons de protéines résiduelles

### MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES

#### Mode opératoire normalisé

Division : Contrôle de la qualité	Rév. : 1	MON n° : C-26
Auteur : R. Anderson	Date : mars 1995	Remplace : 01/94
Visa du département :	Date : 3/3/95	Page 1/3
Visa du Département AQ :	Date : 3/3/95	Date d'effet : 3/3/95

Procédure : Validation des méthodes de nettoyage au moyen d'écouvillons pour recueillir des échantillons de protéines résiduelles

#### I. OBJECTIFS

Le nettoyage du matériel utilisé dans la production des immunoglobulines ou des vaccins doit être validé pour veiller à l'élimination efficace des protéines, des endotoxines, des micro-organismes et des détergents. L'objectif le plus important peut-être consiste à éliminer toute protéine résiduelle. Le MON CQ-A28 décrit un essai sensible pour rechercher les protéines résiduelles ; il décrit la méthode utilisée pour prélever des échantillons sur les surfaces du matériel.

#### II. APPLICATION

Ce MON peut s'appliquer à tout département de production ou laboratoire IND qui a besoin de valider les méthodes de nettoyage sur site ou en dehors visant à éliminer les protéines.

#### III. RESPONSABILITÉS

Chaque département de production (fractionnement du plasma, vaccins, remplissage, laboratoires IND) est chargé d'appliquer ce MON lorsqu'il procède à une validation ou à un contrôle du nettoyage. Le CQ est chargé de réaliser la recherche des protéines sur les écouvillons et de transmettre les données au département intéressé.

#### IV. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Matériel :

1. Ecouvillons de Arnold Daniel Cohen, Co., Bedford, MA  
(617) 275-2646, numéro de catalogue : 36060.
2. Tubes à essai stériles 11 ml en polypropylène avec bouchon à vis.



---

Utilisation des écouvillons pour la validation ou le contrôle du nettoyage :

1. Essuyer avec l'écouvillon la surface humide à tester. Pour une surface sèche, prendre un écouvillon humidifié avec de l'eau pour préparations injectables. L'écouvillon doit être passé systématiquement et régulièrement sur toute une surface de 100 cm<sup>2</sup> (carré de 10 cm de côté) en appuyant fermement. Un modèle, réalisé à partir d'un transparent pour rétroprojecteur, peut servir à délimiter la zone à écouvillonner.
2. Mettre l'écouvillon dans le tube stérile de 11 ml. Ne pas ajouter de liquide.
3. Etiqueter le tube avec le numéro de l'échantillon, la date et l'heure de prélèvement et l'envoyer au CQ avec le formulaire provisoire qui donne la liste de tous les échantillons et prévoit un espace pour l'inscription des résultats du CQ. S'il n'y a pas de formulaire spécifique, se servir du formulaire IPQC-005 ci-joint.
4. Donner trois écouvillons neufs dans des tubes pour servir de témoins.

Analyse du CQ :

1. Ajouter 1,5 ml de réactif de solubilisation (laurylsulfate de sodium à 1 % dans une solution de Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 50 mM) dans chaque tube.
2. Agiter le tube contenant l'écouvillon et le réactif de solubilisation. Laisser l'écouvillon reposer pendant une heure dans le réactif.
3. Agiter de nouveau, puis enlever l'écouvillon de la solution. Essorer les écouvillons sur les parois du tube. Rechercher le contenu en protéine de 1 ml de solution à l'aide de la méthode décrite dans CQ MON A29.
4. Consigner les résultats de l'essai sur le formulaire provisoire fourni avec les échantillons.

## V. SPÉCIFICATIONS

Le contenu en protéines d'un écouvillon doit rester dans les limites fixées par le Département Production et le Département AQ. Ces spécifications peuvent être exprimées en g de protéine/100 cm<sup>2</sup>.

## VI. REGISTRES

Soumettre le formulaire provisoire au contrôle. Copier le formulaire contrôlé et le joindre aux données produites par l'essai de contrôle bactériologique, garder le tout dans le registre du contrôle bactériologique des laboratoires de CQ. Envoyer les résultats contrôlés au département de production intéressé.

---

## VII. RÉFÉRENCES

Strege N. A., Dougherty J. J., Green W. R. et Lagu A. L. (1994), Total Protein Analysis of Swab Samples for the Cleaning Validation of Bioprocess Equipment. BioPharm. Novembre 1994, p. 40 à 42.

## VIII. HISTORIQUE DES RÉVISIONS

Rév. n°	Date d'effet	Modification
A	3/3 1995	Modification de la solution d'extraction pour les écouvillons : laurylsulfate de sodium à 1 % dans solution de $\text{Na}_3\text{PO}_4$ à 50 mM à la place d'eau pour préparations injectables.  Remplacement des essuie-tout non pelucheux par des écouvillons sur tige.



---

### 3) Plan directeur de la validation pour le remplissage stérile avec le bouillon trypticase soja

#### MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES

#### Département du contrôle de la qualité

#### Table des matières du plan directeur

Produit : Bouillon trypticase soja

Lot : \_\_\_\_\_ TSB – \_\_\_\_\_

Rempli le \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Val-G \_\_\_\_\_

Rempli le \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Val-G \_\_\_\_\_ N/A

A. Table des matières

B. Récapitulatif du lot

C. Rapport récapitulatif de la validation – remplissage et répartition

D. Rapport récapitulatif de la validation – CQ

E. Registre principal du fractionnement

F. Registre principal du remplissage et de la répartition

G. Registre principal du contrôle de la qualité

I. Essais du produit en vrac

1. Notification de la préparation du produit en vrac
2. Certification de l'échantillonnage du produit en vrac
3. Stérilité
4. Activation de la croissance

II. Sortie pour le remplissage

1. Documentation de sortie pour le remplissage/Fiche de notification de l'état du vrac
2. Formulaire de sortie pour le remplissage

III. Tests finals

1. Stérilité/contrôle visuel
2. Activation de la croissance après 14 jours

H. Registres principaux de contrôle

1. Liste des registres principaux de contrôle
2. Visa homologuant le fichier principal

<b>Rév. : 4/93</b>	<b>Remplace: 1/93</b>	<b>MON : B17</b>	<b>IPQC-097</b>
Visa du département :	Date :	Visa de l'AQ :	Date :

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

**Département du contrôle de la qualité**

**Liste des registres du plan directeur**

Produit : Bouillon trypticase soja

Lot : \_\_\_\_\_ TSB - \_\_\_\_\_

Rempli le \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Val-G \_\_\_\_\_

Rempli le \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Val-G \_\_\_\_\_ N/A

Initiales/Dates

A. Récapitulatif du lot \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

B. Rapport récapitulatif de la validation – remplissage et répartition \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

C. Rapport récapitulatif de la validation – CQ \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

D. Registre principal du fractionnement \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

E. Registre principal du remplissage et de la répartition \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

F. Registre principal du contrôle de la qualité \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

I. Essais du produit en vrac

1. Notification de la préparation du produit en vrac \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

2. Certification de l'échantillonnage du produit en vrac \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

3. Stérilité \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

4. Activation de la croissance \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

II. Sortie pour le remplissage \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

III. Tests finals VAL-G VAL-G N/A

1. Stérilité/contrôle visuel \_\_\_\_\_

2. Activation de la croissance après 14 jours \_\_\_\_\_

<b>Rév. : 4/93</b>	<b>Remplace: 1/93</b>	<b>MON : B17</b>	<b>IPQC-096</b>
Visa du département :	Date :	Visa de l'AQ :	Date :

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES  
RECAPITULATIF DU LOT DE TSB**

LOT de TSB n° \_\_\_\_\_

Fractionnement du TSB n° \_\_\_\_\_ Volume total \_\_\_\_\_

Date de la solution \_\_\_\_\_ Date de la stérilisation \_\_\_\_\_

Ce lot a été préparé selon une méthode homologuée. Les fiches de production ont été examinées et sont complètes.

VISA DU CHEF/DIRECTEUR DU FRACTIONNEMENT \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

(Une fois cette section remplie, envoyer le formulaire au contrôle de la qualité)

TYPE DE MILIEU STÉRILE DE REMPLISSAGE : LIQUIDE/LYOPHILISÉ (Entourer celui qui convient)

TAILLE DU FLACON : \_\_\_\_\_ ml

Date du remplissage \_\_\_\_\_ Volume/flacon \_\_\_\_\_ ml Lot de remplissage VALG- \_\_\_\_\_

Date du remplissage \_\_\_\_\_ Volume/flacon \_\_\_\_\_ ml Lot de remplissage VALG- \_\_\_\_\_

Nombre de flacons remplis \_\_\_\_\_ dans le Val G- \_\_\_\_\_

Nombre de flacons remplis \_\_\_\_\_ dans le Val G - \_\_\_\_\_

Flacons de TSB livrés au remplissage et à la répartition par fractionnement :

le \_\_\_\_\_ à (heure) \_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_) N/A

Flacons de TSB bouchés le \_\_\_\_\_

à (heure) \_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_)

Flacons de TSB livrés au remplissage et à la répartition par fractionnement :

le \_\_\_\_\_ à (heure) \_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_) N/A

Flacons de TSB bouchés le \_\_\_\_\_

à (heure) \_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_)

Nombre de flacons de TSB disponibles pour l'incubation/le contrôle :

\_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_)

Nombre de flacons de TSB disponibles pour l'incubation/le contrôle :

\_\_\_\_\_ (VAL G- \_\_\_\_\_)

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

**RECAPITULATIF DU LOT DE TSB**

LOT DE TSB n° : _____ VALG-_____ VALG-_____	
Le procédé a été exécuté conformément aux protocoles homologués.	
Le lot a été rempli conformément aux méthodes homologués.	
Les dossiers de remplissages ont été contrôlés et sont complets.	
VISA DU CHEF/CONTRÔLEUR DU REMPLISSAGE ET DE LA RÉPARTITION _____ DATE _____	
(Après avoir rempli cette section, envoyer le formulaire au contrôle de la qualité)	
Nombre total de flacons contrôlés _____	(VAL G-_____)
Nombre de flacons contaminés _____	(VAL G-_____)
Nombre total de flacons contrôlés _____	(VAL G-_____)
Nombre de flacons contaminés _____	(VAL G-_____)
Taux moyen de contamination (c'est-à-dire parties I et II le cas échéant) :	
Observations :	
Données sur le milieu contrôlées le _____ par : _____ Valables/non valables (entourer la mention qui convient)	
Test d'activation de la croissance après 14 jours d'incubation : ACCEPTÉ / REJETÉ	
Tous les tests du CQ ont été réalisés conformément aux MON homologués et ont donné des résultats satisfaisants.	
VISA DU CHEF/CONTRÔLEUR/DIRECTEUR ADJOINT DU CQ _____ DATE : _____	
Procédure de validation satisfaisante :	OUI / NON
OBSERVATIONS : _____	
_____ <u>N/A</u>	
VISA DU DIRECTEUR/DIRECTEUR ADJOINT _____ DATE : _____	

RAPPORT RECAPITULATIF DE LA VALIDATION DU REMPLISSAGE  
POUR LES PRODUITS LIQUIDES

DEPARTEMENT : REMPLISSAGE

Raisons de la validation : (entourer la mention qui convient) annuelle, problème du milieu, contamination du produit, nouveau matériel, autres.

Expliquer : installation d'un nouveau système de traitement de l'air

Mode opératoire normalisé utilisé : 11GN006

Date du remplissage : 8 novembre 1994

Lot de validation n° : VAL-G110494

Milieu n° : TSB-153

Localisation : BG-34

Taille du flacon : 2 ml

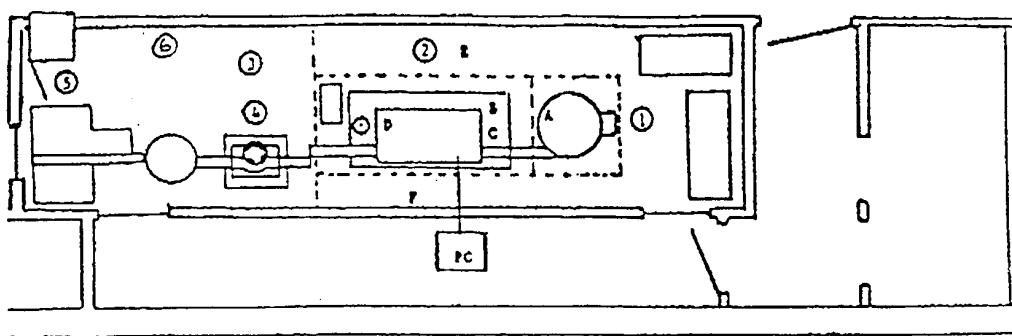
Volume par flacon : 1,25 ml

Nombre de flacons remplis : 17 100

Durée du remplissage : 3 h 47 mn

Personnel : 6 personnes

LOCALISATION DES CONTRÔLES DU MILIEU





CONTRÔLE DE LA NUMÉRATION DES PARTICULES

Volume de l'échantillon : 1 pied cube/minute  
 Intervalle d'échantillonnage : un échantillon toutes les 5 minutes  
 Durée du prélèvement : 1 minute  
 Localisation du prélèvement : 15 centimètres (6 pouces) au-dessus des flacons ouverts au poste de remplissage  
 Critère d'acceptation : = 100 particules  $\neq 0,5 \mu\text{m}$

RÉSULTATS DE LA NUMÉRATION DES PARTICULES = 0,5 $\mu\text{m}$ par pied cube																							Conclusion (entourer)	
Numéro de l'échantillon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	ACCEPTE / REJETE
Résultats	0	0	1	0	4	2	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0	0	1	1	1	
Numéro de l'échantillon	24	25	26	27	28																			
Résultats	0	0	0	0	0																			

N. B. : A envoyer au contrôle de la qualité une fois rempli.

Rempli par : \_\_\_\_\_

Vérifié par : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Envoyé à : \_\_\_\_\_

RAPPORT RECAPITULATIF DE LA VALIDATION  
DEPARTEMENT DE L'ASSURANCE DE LA QUALITE

TSB n° 153 Lot de remplissage n° VAL-G 110494

I. Rapport sur le contrôle visuel de la contamination bactérienne

<u>Lot</u>	<u>Nombre de flacons contrôlés</u>	<u>Nombre de flacons contaminés</u>	<u>Identification des micro-organismes</u>
VAL-G <u>110494</u>	<u>16 695</u>	<u>Ø</u>	<u>N/A</u>
VAL-G _____	_____	_____	_____ (N/A)
Total	<u>16 695</u>	<u>Ø</u>	(à partir de la partie 1 et de la partie 2)
% de contamination	<u>Ø</u>		N/A (% de contamination calculé à partir du total, voir partie 2)
Niveau d'action	<u>&gt; 0,3 %</u>		
Niveau d'alerte	<u>&gt; 0,1 %</u>		
Conclusion	<u>Accepté</u> / Rejeté		

II. Echantillonnage d'air (M-S8)

Taux de prélèvement :	1 pied cube/minute
Intervalle entre les prélèvements :	prélèvement continu pendant toute la durée du remplissage
Nombre total de pieds cubes prélevés :	<u>227</u>
Nombre d'UFC/boîte :	<u>Ø</u>
Résultats :	<u>0</u> UFC par pied cube
Niveau d'action :	<u>&gt; 0,1</u> UFC/pied cube
Niveau d'alerte :	<u>0,1</u> UFC/pied cube
Conclusion	<u>Accepté</u> / Rejeté

III. Boîtes de Petri Contact – surfaces (Rodac) (Contrôle de classe 100)

Boîte	Localisation	Niveau d'action	Niveau d'alerte	Bactéries	Moisissures	UFC	Espèces	A/R
A	Aligneur	≥ 3	≥ 1	∅	∅	∅	–	A
B	Plateau inférieur près des robinets de remplissage	≥ 3	≥ 1	∅	∅	∅	–	A
C	Roue à ailettes	≥ 3	≥ 1	∅	∅	∅	–	A
D	Coin NW Plateau supérieur	≥ 3	≥ 1	∅	∅	∅	–	A
G	Plateau de chargement	> 2	2	N/A				
H	Plateau de thermoscellage	> 2	2	N/A				

Rempli par : \_\_\_\_\_  
(Responsable)

Date : 12/12/94

Contrôlé par : \_\_\_\_\_  
(Chef/Dir. adj.)

Date : 12/12/94

Voir partie 1 de VAL-G \_\_\_\_\_

(N/A)

Visa de \_\_\_\_\_ 1/12/94

---

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

**PRÉPARATION DU MILIEU EN GROS  
Bouillon trypticase soja (TSB)**

**REGISTRE EN COURS DE FABRICATION**

<p><b>PRODUIT : <u>Bouillon trypticase soja (TSB)</u></b></p> <p><b>LOT n° <u>TSB-153</u></b></p>
---

Numéro de contrôle  
du document

Date d'effet

Registre établi par : \_\_\_\_\_ Date : 7/10/94

Vérification du registre par : \_\_\_\_\_ Date : 11/10/94

Examen du registre rempli par : \_\_\_\_\_ Date : 1/11/94

**MON DE FRACTIONNEMENT UTILISES POUR LA VALIDATION DU  
REPLISSAGE DU MILIEU STERILE**

<u>MON</u>	<u>REV</u>	<u>TITRE</u>	<u>Date d'effet</u>	<u>Observations</u>
FR-027	-	Préparation en gros du TSB	9/2/89	
05FX001	B	Utilisation des filtres Emflon	16/6/94	
19FX002	D	Préparation des cartouches de filtre	16/9/94	
FR-028	E	Préparation du réservoir pour le produit final	11/92	
FR-052	B	Fonctionnement du dessiccateur Hull	7/91	N/A
FR-053	E	Stérilisation du dessiccateur Hull pour la lyophilisation	8/91	N/A
FR-056	D	Echantillonnage du produit en vrac	4/91	
N/A	-	Feuilles de calculs vierges pour l'ensemble du procédé	19/2/89	
FR-137	A	Spécifications pour la validation du remplissage du milieu TSB pour le lyophilisateur	5/93	
1FX002	B	Essai d'intégrité des filtres des bouches de ventilation	23/6/94	
11FX001	D	Essai d'intégrité des filtres 0,2 µm	16/9/94	
FR-041	A	Procédures de nettoyage du dessiccateur Hull	11/87	N/A
FR-109	-	Stérilisation des flacons pour l'échantillonnage du produit en vrac	11/87	
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Liste de MON contrôlée avant application par :

\_\_\_\_\_ Date: 30/11/94  
(nom)

---

## Département du remplissage et de la répartition des produits biologiques

### Liste des mon pour la validation de la solution G110494 (TSB-153)

Les MON dans la liste ci-dessous ont servi à valider le procédé de remplissage stérile.

211.28a.001	2/94	Protection vestimentaire pour les opérations de remplissage aseptique
211.28a.002	3/94	Protection vestimentaire exigée au sein du département de remplissage et de répartition
211.28d.001	10/87	Notification par le personnel du remplissage stérile des effets indésirables sur la santé
211.67b.002	7/91	Installation de la machine de remplissage Chase-Logeman
211.67b.003	6/92	Installation de la machine à capsuler West (ID n° M-4)
211.67b.004	6/92	Nettoyage et installation du matériel dans la zone de remplissage stérile (salle BG-34) avant le remplissage
211.67b.001	5/90	Application de silicone sur les plateaux de flacons
211.67b.006	6/91	Nettoyage des seringues et des pièces détachées de la machine de remplissage Chase (M-3)
211.67b.007	6/92	Préparation de la zone de remplissage stérile (BG-34) au nettoyage
211.67b.008	11/92	Nettoyage de la zone de remplissage stérile (BG-34) par le personnel d'entretien
211.94d.002	5/91	Stérilisation des bouchons de flacons de 13 et 20 mm
211.94d.004	5/91	Nettoyage des flacons à l'aide du Metromatic Vial Washer
211.94d.005	5/93	Nettoyage et application de silicone sur les bouchons de 13 et 20 mm
211.94d.006	4/93	Dépyrogénéation des flacons à l'aide du four à chaleur sèche
19FL002	10/94	Mise en place et stérilisation de 50 seringues DUS
211.100b.004	8/89	Installation initiale et fonctionnement du Metromatic Vial Washer (machine à nettoyer les flacons)
211.100b.006	6/92	Méthode de démarrage d'une opération de remplissage stérile
211.100b.007	5/90	Méthode pour l'achèvement d'une opération de remplissage stérile et pour le nettoyage
211.100b.008	10/93	Étiquetage et conservation des récipients contenant des flacons non étiquetés

---

211.100b.010	6/92	Alimentation en flacons stériles pendant les opérations de remplissage stérile
11GN006	9/6/94	Validation des opérations de remplissage stérile
211.100b.013	6/92	Préparation des réservoirs de produit en gros pour le remplissage stérile
211.100b014	6/92	Préparation et démarrage de l'encapsulage pour les produits lyophilisés
211.100b.015	1/91	Mise en place et mode opératoire du chargeur de plateaux Adtech
211.100b.019	4/92	Installation et fonctionnement du compteur de particules HYAC/ROYCO, modèle 5250
211.100b.020	8/92	Fonctionnement de l'autoclave Getinge (ID n°4)
211.110a.001	4/94	Mesure du volume dans le récipient final
211.110b.001	8/93	Réglage du volume de remplissage
211.113b.001	5/91	Préparation et stérilisation de la trémie à bouchons et du versement dans la machine à remplissage Chase
211.113b.002	4/89	Contrôle microbiologique du personnel travaillant au remplissage stérile
211.113b.003	12/92	Contrôle du milieu et contrôle de la zone de remplissage BG-34
211.188.001	6/93	Début du registre de l'historique des lots

Liste contrôlée avant application par T. M. Date : 18/11/94

---

DEPARTEMENT DU REMPLISSAGE ET DE LA REPARTITION  
DES PRODUITS BIOLOGIQUES

DIVISION DU REMPLISSAGE DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DE LA  
REPARTITION

REMPLISSAGE ET CONDITIONNEMENT

REGISTRE SUR L'HISTORIQUE DU LOT

Produit : Bouillon trypticase soja (TSB-153)

-----

Lot n° : VAL-G110494

Liquide / lyophilisé (entourer la mention qui convient)

Délivré par Nancy Hall

Date : 18/10/94

Contrôlé par \_\_\_\_\_

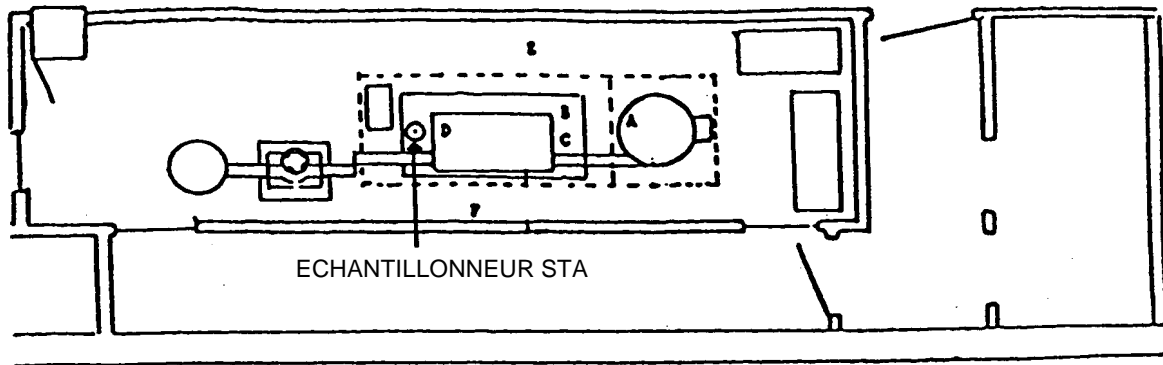
Date : 14/11/94



**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
 — *Département du contrôle de la qualité* —  
**Contrôle microbiologique de l'air pendant les opérations de remplissage stérile – BG-34**  
**PRODUITS LIQUIDES**

Nom du produit : \_\_\_\_\_

Lot n° : \_\_\_\_\_ Date du remplissage \_\_\_\_\_



1) Boîtes Rodac. Incubation entre 30 et 35 °C pendant \_\_\_\_\_ jours  
 Double Bag Irr. Lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Boîte n°	Site	Nombre d'UFC/plaque	Nombre de colonies (moisissures)	Critère		
				Accepté	Alerte	Action
A	Aligneur					
B	Plateau inférieur					
C	Roue à ailettes					
D	Plateau supérieur					
E	Sol en dehors des rideaux Nord					
F	Sol en dehors des rideaux Sud					

**Critères d'acceptation – Contrôle des surfaces**

**Niveau d'alerte**    **Niveau d'action**

non critique    ≤10 UFC/site    3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte

critique (ombré)    ≤1 UFC/site    ≥3 UFC sur un seul site ou 3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte

Si le niveau d'action est atteint, remplir immédiatement le formulaire de contrôle du milieu : niveau d'alerte/d'action n° IPQC-025 et notifier immédiatement l'AQ

Rév. 3/93	Remplace 11/90	MON n° D4	IPQC-020
-----------	----------------	-----------	----------

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
 — *Département du contrôle de la qualité* —  
**Contrôle microbiologique de l'air pendant les opérations de remplissage aseptique - BG-34**  
**PRODUITS LIQUIDES**

**Nom du produit :** \_\_\_\_\_

**Lot n° :** \_\_\_\_\_ **Date du remplissage** \_\_\_\_\_

2) Boîte d'échantillonnage, incubation entre 30 et 35 °C \_\_\_\_\_ jours

Boîte STA : lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Temps d'exposition \_\_\_\_\_

Boîte	Site	Nombre d'UFC/boîte	Nombre de colonies (moisissures)	Identification
	Voir schéma p. 1			

**Critère d'acceptation - boîte STA**

**Niveau d'alerte**  
 =0,03 UFC/pied cube

**Niveau d'action**  
 =0,1 UFC/pied cube ou 3 niveaux d'alerte consécutifs

UFC/pied-cube =  $\frac{\text{Nombre total d'UFC par plaque}}{\text{Durée totale de l'exposition (en mn)}}$

\_\_\_\_\_ UFC/boîte = \_\_\_\_\_ UFC/pied cube

Critère atteint : (entourer la mention qui convient) **ACCEPTÉ / ALERTE / ACTION**

Si le niveau d'action est atteint, remplir immédiatement le formulaire de contrôle du milieu : niveau d'alerte/d'action n° IPQC-025 et notifier immédiatement l'AQ

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

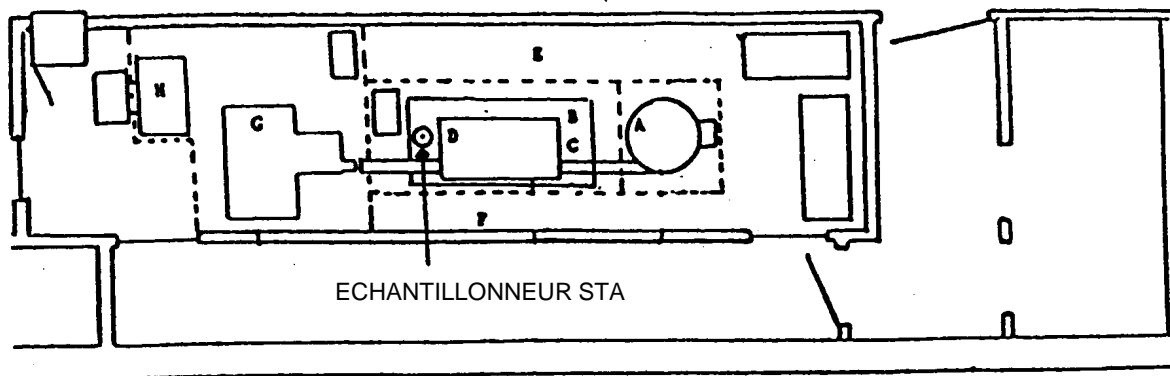
Saisie informatique : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Rév. 3/93	Remplace 11/90	MON n° D4	IPQC-021
Visa du département :	Date : 16/4/93	Visa de l'AQ :	Date : 16/4/93

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
 — *Département du contrôle de la qualité* —  
**Contrôle microbiologique du personnel pendant les opérations de remplissage stérile - BG-34**  
**PRODUITS LIQUIDES**

Nom du produit : \_\_\_\_\_

Lot n° : \_\_\_\_\_ Date du remplissage \_\_\_\_\_



1) Boîtes Rodac. Incubation entre 30 et 35 °C pendant \_\_\_\_\_ jours

Boîtes Rodac Lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Localisation de l'employé à contrôler (voir schéma ci-dessus)	Nombre d'UFC/boîte	Nombre de colonies (moisissures)	Critère		
			Accepté	Alerte	Action
Personne 1 - paume					
Personne 2 - thorax					
Personne 3 - thorax					
Personne 4 - thorax					
Personne 5 - thorax					
Personne 6 - thorax					

**Critères d'acceptation - Contrôle du personnel**

	<u>Niveau d'alerte</u>	<u>Niveau d'action</u>
non critique	≠2 UFC/personne	3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte ou 3 niveaux d'alerte consécutifs pour la même personne
critique (ombré)	≠2 UFC/site	3 UFC par personne ou 3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte ou niveaux d'alerte consécutifs pour la même personne

Si le niveau d'action est atteint, remplir immédiatement le formulaire de contrôle du milieu : niveau d'alerte/d'action n° IPQC-025 et notifier immédiatement l'AQ

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

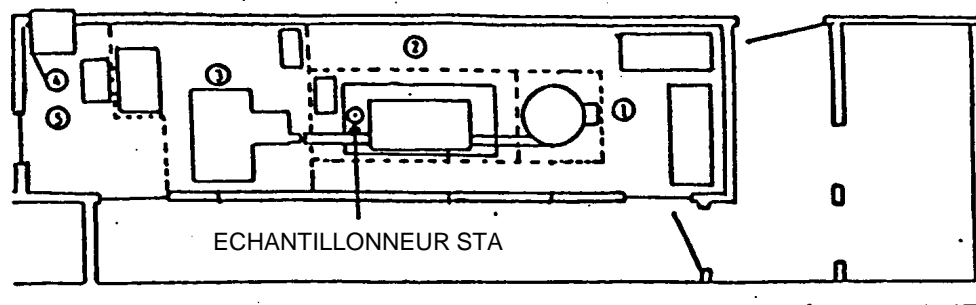
Saisie informatique : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace 11/90</b>	<b>MON n° D4</b>	<b>IPQC-022</b>
Visa du département :	Date : 16/4/93	Visa de l'AQ :	Date : 16/4/93

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
 — *Département du contrôle de la qualité* —  
**Contrôle microbiologique du personnel pendant les opérations de remplissage stérile - BG-34**  
**PRODUITS LYOPHILISES**

Nom du produit : \_\_\_\_\_

Lot n° : \_\_\_\_\_ Date du remplissage : \_\_\_\_\_



1) Boîtes Rodac. Incubation entre 30 et 35 °C pendant \_\_\_\_\_ jours

Boîtes Rodac Lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Localisation de l'employé à contrôler (voir schéma ci-dessus)	Nombre d'UFC/boîte	Nombre de colonies (moisissures)	Critère		
			Accepté	Alerte	Action
Personne 1 - paume					
Personne 2 - thorax					
Personne 3 - thorax					
Personne 4 - thorax					
Personne 5 - thorax					
Personne 6 - thorax					

Critères d'acceptation – Contrôle du personnel

	<b><u>Niveau d'alerte</u></b>	<b><u>Niveau d'action</u></b>
non critique	≠2 UFC/personne	3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte ou 3 niveaux d'alerte consécutifs pour la même personne
critique (ombré)	≠2 UFC/site	3 UFC par personne ou 3 remplissages consécutifs au niveau d'alerte ou niveaux d'alerte consécutifs pour la même personne

Si le niveau d'action est atteint, remplir immédiatement le formulaire de contrôle du milieu : niveau d'alerte/d'action n° IPQC-025 et notifier immédiatement l'AQ

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Saisie informatique : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace 11/90</b>	<b>MON n° D4</b>	<b>IPQC-023</b>
Visa du département :	Date : 16/4/93	Visa de l'AQ :	Date : 16/4/93

**ANNEXE 2**  
**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
**— Département du contrôle de la qualité —**

**— FORMULAIRE DE DELIVRANCE DES BOITES DE PETRI —**

Nombre : \_\_\_\_\_ boîtes contact du lot \_\_\_\_\_ ont été données à \_\_\_\_\_

Nombre : \_\_\_\_\_ boîtes, pour le dépôt des particules, du lot \_\_\_\_\_ ont été données à \_\_\_\_\_

Nombre : \_\_\_\_\_ boîtes de gélose trypticase soja ou bandes du lot \_\_\_\_\_

ont été données à \_\_\_\_\_ et ont été autorisées à l'emploi après avoir subi les tests suivants :

\* Stérilité \_\_\_\_\_

\* Contrôle visuel \_\_\_\_\_

Taux de contamination (en %) (pour les lots spécifiés ci-dessus)

Rodacs \_\_\_\_\_ Décantation \_\_\_\_\_ TSA \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

But de l'utilisation : \_\_\_\_\_

N° de lot du produit : \_\_\_\_\_

Opérateur 1 \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Opérateur 2 \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace 11/90</b>	<b>MON n° D4</b>	<b>IPQC-24</b>
Visa du département :	Date : 16/4/93	Visa de l'AQ :	Date : 16/4/93

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
 — *Départements du contrôle et de l'assurance de la qualité* —  
**Contrôle du milieu : niveaux d'alerte/d'action atteints**

**Nom du produit :** \_\_\_\_\_ **Numéro du lot :** \_\_\_\_\_

**Date du remplissage :** \_\_\_\_\_

**Durée du remplissage :** \_\_\_\_\_

Classe du milieu	Site d'échantillonnage	Niveau atteint (entourer)	Fréquence (entourer)
STA/SMA		Alerte / Action	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>
Rodac (surfaces) critique		Alerte / Action	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>
Rodac (surfaces) non critique		Alerte / Action	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>
Rodac (personnel) critique		Alerte / Action	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>
Rodac (personnel) non critique		Alerte / Action	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>

**Renseignements sur le micro-organisme**

- Quantité : \_\_\_\_\_ UFC/plaque ou \_\_\_\_\_ UFC/pied cube après  
 \_\_\_\_\_ jours d'incubation à \_\_\_\_\_ °C.
- Localisation sur la boîte : \_\_\_\_\_
- Identification : \_\_\_\_\_
- Confirmation de l'identification à suivre :    O / N    N/A
- Dans la base de données des MPHBL :    O / N    Dans la négative, expliquer :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Formulaire rempli par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Date de transmission au Département AQ : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace</b>	<b>MON n° D4</b>	<b>IPQC-25</b>
------------------	-----------------	------------------	----------------

MON DU CONTROLE DE LA QUALITE UTILISES POUR LA VALIDATION  
DU REMPLISSAGE DES MILIEUX STERILES

TSB-154

<u>MON n°</u>	<u>TITRE</u>	<u>DATE D'EFFET</u>	<u>OBSERVATIONS</u>
B2	Test de stérilité par inoculation directe	3/93	_____
B2a	Test de stérilité par membrane de filtration	14/3/95	_____
B5a	Essai du potentiel d'activation de la croissance du bouillon utilisé pour les essais de stérilité à l'aide du système Steritest ou par filtration directe sur membrane	7/91	_____
B5b	Essai du potentiel d'activation de la croissance du bouillon utilisé pour les essais de stérilité par inoculation directe	7/91	_____
B11	Usage du document récapitulatif du lot et de sa transmission	4/91	_____
B12	Directives pour l'identification microbiologique des isolements trouvés dans les produits biologiques et dans les échantillons en cours de fabrication	7/95	_____
B13	Préparation de la boîte d'échantillonnage pour la gélose trypticase soja	12/10/93	_____
B17	Création du fichier principal et documentation	2/11/94	_____
B33	Essai du contrôle pour les bouillons thioglycollate et trypticase soja	13/1/95	_____
D7	Quarantaine et distribution d'un produit en vrac (produit sanguin/vaccin bactérien, milieu placebo)	5/12/94	_____
D14	Programme de nettoyage et de contrôle de la salle stérile (BG9A)	51/4/95	_____
D17	Suivi du personnel du contrôle de la qualité	21/7/94	_____
E6	Tests du CQ sur le milieu fait à partir de bouillon trypticase soja pour la validation des remplissages du bouillon	19/5/93	_____
F1a	Tests de contrôle des boîtes Rodac, pour le dépôt des particules et de gélose trypticase soja	31/7/95	_____
F2	Tests de contrôle des produits chimiques	13/1/95	_____
F7	Tests pour le contrôle de la qualité à l'arrivage des produits	21/7/94	_____
F10	Essai des produits à l'arrivage : flacons, sceaux et bouchons	13/4/94	_____

Contrôle de cette liste de MON avant application par : \_\_\_\_\_ Date : 17/11/95





---

**ANNEXE 2**

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES  
— DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE —**

TEST DE STERILITE – VRAC

**INOCULATION DIRECTE**

---

LOT DU PRODUIT n° \_\_\_\_\_ OPÉRATEUR : \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

Test n° : \_\_\_\_\_ Conservateur : \_\_\_\_\_

---

ECHANTILLONNAGE

CADRE

NOTIFICATION

Date : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Par : \_\_\_\_\_

Par : \_\_\_\_\_

A : \_\_\_\_\_

N° : \_\_\_\_\_

Incubation : 14 jours

Par : \_\_\_\_\_

entre 30 et 35 °C

QUANTITÉ/ÉCHANTILLON : \_\_\_\_\_ ml

---

50 ml de bouillon par tube ou 100 ml de bouillon par flacon

MILIEU : THIOGLYCOLLATE LOT N° : \_\_\_\_\_

Date de l'inspection : \_\_\_\_\_

30 à 35 °C  
\_\_\_\_ test de \_\_\_\_ ml

Contrôlé par : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Résultats : \_\_\_\_\_

Vérifiés par : \_\_\_\_\_

CRITERES D'ACCEPTATION

S'il n'y a pas de croissance au bout de 14 jours, l'essai est ACCEPTÉ

Lot n° : \_\_\_\_\_ ACCEPTÉ / REJETÉ après l'essai de stérilité sur le lot

OBSERVATIONS :

CONTRÔLÉ PAR : \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

MON B2  
REV. 10/91

ANNEXE 3

MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES  
— DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE —

TEST DE STERILITE – RECIPIENT FINAL

INOCULATION DIRECTE

LOT DU PRODUIT n° \_\_\_\_\_ OPÉRATEUR : \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

Test n° : \_\_\_\_\_ Conservateur : \_\_\_\_\_

ECHANTILLONNAGE

Date : \_\_\_\_\_

Par : \_\_\_\_\_

N° : \_\_\_\_\_

CADRE

Date : \_\_\_\_\_

A : \_\_\_\_\_

Incubation :  
14 jours entre 30 et 35 °C  
14 jours entre 20 et 25 °C

NOTIFICATION

Date : \_\_\_\_\_

Par : \_\_\_\_\_

QUANTITÉ/ÉCHANTILLON : \_\_\_\_\_

50 ml de bouillon par tube ou  
100 ml de bouillon par flacon

Thioglycollate n° : \_\_\_\_\_

50 ml de bouillon par tube ou  
100 ml de bouillon par flacon

Digestat de thioglycollate/soja/caséine n° : \_\_\_\_\_

Insp. 30 à 35 °C  
\_\_essai de \_\_ml

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Insp. par

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Date insp. 20 à 25 °C  
\_\_essai de \_\_ml

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Insp. par

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Résultats : \_\_\_\_\_

Résultats : \_\_\_\_\_

Vérifiés par : \_\_\_\_\_

Vérifiés par : \_\_\_\_\_

CRITERES D'ACCEPTATION

S'il n'y a pas de croissance au bout de 14 jours, l'essai est ACCEPTÉ

Lot n° : \_\_\_\_\_ ACCEPTÉ / REJETÉ après l'essai de stérilité sur le lot

OBSERVATIONS :

CONTRÔLÉ PAR : \_\_\_\_\_ DATE : \_\_\_\_\_

MON B2  
REV. 10/91

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

Bouillon de thioglycollate liquide

Milieu, lot n° : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Steritest, lot n° : \_\_\_\_\_ Peptone, lot n° : \_\_\_\_\_ Acrodisc, lot n° : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_

Organisme recherché	Source	Lot n°	Date d'exp.	Date du test d'identification	Numération	Numération moyenne	Vol. inoculé sur milieu	UFC/Vol.	Morphologie
<i>Bacillus subtilis</i>									
<i>Clostridium sporogenes</i>									

Organisme recherché	Température d'incubation	Nombre d'organismes inoculés	Contrôle aux jours 3, 4 et 5	Contrôle au jour 7	Témoin négatif Croissance O/N	Observations
<i>Bacillus subtilis</i>	20 à 25 °C					
	30 à 35 °C					
<i>Clostridium sporogenes</i>	20 à 25 °C					
	30 à 35 °C					

**CRITERES D'ACCEPTATION**

Essai d'activation de la croissance accepté si : – une croissance se manifeste dans les sept jours dans les tous les flacons inoculés avec  $\approx 100$  micro-organismes  
 – il n'y a pas de croissance dans le témoin négatif  
 – le nombre d'UFC par volume inoculé est  $\approx 100$  Test commencé le \_\_\_\_\_  
 Test achevé le \_\_\_\_\_

Lot n° : \_\_\_\_\_ ACCEPTÉ \_\_REJETÉ \_\_ à la suite de l'essai d'activation de la croissance Prochain test le : \_\_\_\_\_

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 4/96</b>	<b>Remplace 7/91</b>	<b>MON n° B5A, B5C</b>	<b>IPQC-387</b>
Visa du département :	Date :	Visa de l'AQ :	Date :

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

Bouillon trypticase soja

Milieu, lot n° : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Steritest, lot n° : \_\_\_\_\_ Peptone, lot n° : \_\_\_\_\_ Acrodisc, lot n° : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_

Organisme recherché	Source	Lot n°	Date d'exp.	Date du test d'identification	Numération	Numération moyenne	Vol. inoculé sur milieu	UFC/Vol.	Morphologie
<i>Bacillus subtilis</i>									
<i>Candida albicans</i>									

Organisme recherché	Température d'incubation	Nombre d'organismes inoculés	Contrôle aux jours 3, 4 et 5	Contrôle au jour 7	Témoin négatif Croissance O/N	Observations
<i>Bacillus subtilis</i>	20 à 25 °C					
<i>Candida albicans</i>	20 à 25 °C					

**CRITERES D'ACCEPTATION**

Essai d'activation de la croissance accepté si : – une croissance se manifeste dans les sept jours dans les tous les flacons inoculés avec  $\approx 100$  micro-organismes  
 – il n'y a pas de croissance dans le témoin négatif  
 – le nombre d'UFC par volume inoculé est  $\approx 100$  Test commencé le \_\_\_\_\_  
 Test achevé le \_\_\_\_\_

Lot n° : \_\_\_\_\_ ACCEPTÉ \_\_REJETÉ \_\_ à la suite de l'essai d'activation de la croissance Prochain test le : \_\_\_\_\_

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 4/96</b>	<b>Remplace 7/91</b>	<b>MON n° B5A, B5C</b>	<b>IPQC-388</b>
Visa du département :	Date :	Visa de l'AQ :	Date :

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

**IDENTIFICATION DES MICRO-ORGANISMES UTILISES POUR LE TEST  
D'ACTIVATION DE LA CROISSANCE**

ORGANISME UTILISE : *Bacillus subtilis/Clostridium sporogenes/Candida albicans*

SOURCE : Maison/Vérification de la croissance

LOT N° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

FLACON OUVERT LE : \_\_\_\_\_

NOMBRE D'UFC/0,1 ml : \_\_\_\_\_

**TESTS D'IDENTIFICATION**

API 20E / API 50 CHB / API 20 C / PETIT-LAIT TOURNESOLÉ /  
COLORATION DE GRAM

Lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

**RÉSULTATS**

*Bacillus subtilis*, identification confirmée  
(voir profil métabolique) O / N

*Candida albicans*, identification confirmée  
(voir profil métabolique) O / N

*Clostridium sporogenes*, identification confirmée par les tests suivants :

ACIDITE  
DIGESTION  
PRECIPITATION  
GAZ  
ODEUR  
AUTRES \_\_\_\_\_

Opérateur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 4/96</b>	<b>Remplace 7/91</b>	<b>MON n° B5A, B5C</b>	<b>IPQC-389</b>
Visa département :	du Date :	Visa de l'AQ :	Date :

---

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE

DOCUMENTATION POUR L'AUTORISATION DU REMPLISSAGE

PRODUIT : \_\_\_\_\_

LOT N° : \_\_\_\_\_

Date de la préparation du lot en gros : \_\_\_\_\_

Remplissage à effectuer le : \_\_\_\_\_  
(Préparation du lot en gros + 9 mois)

DOCUMENTS JOINTS :

FORMULAIRE D'AUTORISATION DU REMPLISSAGE \_\_\_\_\_

RECAPITULATIF DU LOT \_\_\_\_\_

RAPPORT DU CONTROLE VISUEL \_\_\_\_\_

AUTRES \_\_\_\_\_

DOCUMENTS VERIFIES PAR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

<b>Rév. 11/95</b>	<b>Remplace 11/94</b>	<b>MON n° D7</b>	<b>IPQC-059</b>
Visa du département :	Date : 21/11/95	Visa de l'AQ :	Date : 21/11/95

---

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE

FORMULAIRE D'AUTORISATION DU REMPLISSAGE POUR LE MILIEU TSB

PRODUIT : Bouillon trypticase soja Lot n° : \_\_\_\_\_

TEST	RÉSULTAT	OPÉRATEUR	BILAN ACCEPTÉ / REJETÉ / N/A
Activation de la croissance			
Stérilité			Après _____ jours

**SUR LA BASE DES TESTS CI-DESSUS EFFECTUES SUR LE PRODUIT EN VRAC, LE REMPLISSAGE AVEC CE LOT DE TSB EST PERMIS**

RESPONSABLE DU CQ \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

FORMULAIRE PRESENTE AU SERVICE DE REMPLISSAGE ET REPARTITION DES MPHBL LE \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Rév. 11/95	Remplace 11/94	MON n° D7	IPQC-064
Visa du département :	Date : 21/11/95	Visa de l'AQ :	Date : 21/11/95

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
— DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE —  
RAPPORT SUR LE CONTROLE VISUEL FINAL DES FLACONS  
ANNEXE 1

Produit : BOUILLON TSB POUR LA VALIDATION    Date du remplissage : \_\_\_\_\_

Lot de TSB n° : \_\_\_\_\_    Nombre de récipients : \_\_\_\_\_

Val. du remplissage n° : \_\_\_\_\_    Taille des flacons : \_\_\_\_\_ ml

Nombre de flacons à contrôler : \_\_\_\_\_

OBSERVATIONS :

Incubation :            Date de mise en route : \_\_\_\_\_

Température d'incubation :    30 à 35/20 à 25 °C

PREMIER contrôle (7 jours)    Date : \_\_\_\_\_    Terminé le : \_\_/\_\_/\_\_

DERNIER contrôle (14 jours)    Date : \_\_\_\_\_    Terminé le : \_\_/\_\_/\_\_

1<sup>ER</sup> CONTROLEUR : \_\_\_\_\_    2<sup>E</sup> CONTROLEUR : \_\_\_\_\_

RESULTATS DU CONTROLE

Nombre total de flacons rejetés : \_\_\_\_\_    Taux de contamination : \_\_\_\_\_ %

CATEGORIES

- 1. Flacons contaminés \_\_\_\_\_
- 2. Flacons fêlés \_\_\_\_\_
- 3. Flacons défectueux \_\_\_\_\_
- 4. Bouchons non scellés \_\_\_\_\_
- 5. Absence de bouchon \_\_\_\_\_
- 6. Remplissage incomplet \_\_\_\_\_
- 7. Particules \_\_\_\_\_
  - a) Filaments/poussières \_\_\_\_\_
  - b) Autres \_\_\_\_\_
  - c) Autres (            ) \_\_\_\_\_
  - d) Autres (            ) \_\_\_\_\_
- 8. Autres \_\_\_\_\_

CONTROLE PAR : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace 6/92</b>	<b>MON n° E-6</b>	<b>IPQC-034</b>
Visa du département :	Date : 19/5/93	Visa de l'AQ :	Date : 19/5/93









---

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE,  
RAPPORT FINAL DU CONTROLE VISUEL DES FLACONS  
ANNEXE 4

TSB, lot n° : \_\_\_\_\_ Date de remplissage : \_\_\_\_\_

Nombre de flacons remplis : \_\_\_\_\_ Nombre de boîtes : \_\_\_\_\_

Température d'incubation : entre 20 et 25 °C \_\_\_\_\_ / entre 30 et 35 °C \_\_\_\_\_

Date du contrôle : \_\_\_\_\_

**RESULTATS :**

Y avait-il des flacons contaminés                      O / N

(Dans l'affirmative, indiquer la température d'incubation \_\_\_\_\_, le numéro de la boîte  
\_\_\_\_\_ et les flacons contaminés \_\_\_\_\_)

% de contamination =  $\frac{\text{nombre de flacons contaminés} \times 100}{\text{nombre total de flacons par lot}}$  = \_\_\_\_\_%

OPERATEUR(S) : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

CONTROLE PAR : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

<b>Rév. 3/93</b>	<b>Remplace 6/92</b>	<b>MON n° E-6</b>	<b>IPQC-038</b>
Visa du département :	Date : 19/5/93	Visa de l'AQ :	Date : 19/5/93



---

ANNEXE II

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**  
DEPARTEMENT DU CONTROLE DE LA QUALITE

IDENTIFICATION DES ORGANISMES UTILISES DANS LE TEST D'ACTIVATION  
DE LA CROISSANCE

---

ORGANISME UTILISE : *Bacillus subtilis*/*Clostridium sporogenes*/*Candida albicans*

SOURCE : Maison/Vérification de la croissance

NUMÉRO DE LOT : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

FLACON OUVERT LE : \_\_\_\_\_

Nombre d'UFC/0,1 ml : \_\_\_\_\_

TEST D'IDENTIFICATION

API 20E / API 50 CHE / API LEVURE / PETIT-LAIT TOURNESOLE  
/COLORATION DE GRAM

Lot n° : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

RESULTATS

*Bacillus subtilis* Confirmation de l'identité O / N  
(voir le profil métabolique)

*Candida albicans* Confirmation de l'identité O / N  
(voir le profil métabolique)

*Clostridium sporogenes* Confirmation de l'identité à l'aide des tests suivants

ACIDITE  
DIGESTION  
PRECIPITATION  
GAZ  
ODEUR  
AUTRES \_\_\_\_\_

Agent : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Contrôlé par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

ANNEXE III

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

*Département du contrôle de la qualité*  
**BOUILLON LIQUIDE AU THIOGLYCOLLATE**

N° de lot du milieu : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_  
 Date de préparation : \_\_\_\_\_

Organisme testé	Source	N° de lot	Date d'expiration	Date de l'identification	Numération		Numération moyenne	Volume inoculé	UFC/volume	Morphologie/ Gram
<i>Bacillus subtilis</i>										
<i>Clostridium sporogenes</i>										

Organisme testé	Température d'incubation	Nombre d'organismes inoculés	Contrôle à 3, 4 et 5 jours	Contrôle à 7 jours	Résultats négatifs Témoin C/0 C*	Observations
<i>Bacillus subtilis</i>	entre 20 et 25 °C					
	entre 30 et 35 °C					
<i>Clostridium sporogenes</i>	entre 20 et 25 °C					
	entre 30 et 35 °C					

\* C = croissance      0 C = pas de croissance

CRITERES D'ACCEPTATION

Le test a réussi si : – il apparaît clairement une croissance dans les sept jours dans les récipients inoculés par 10 à 100 micro-organismes  
 – il n'y a pas de croissance avec le témoin négatif

LE LOT N° : \_\_\_\_\_ est ACCEPTE \_\_\_\_/REJETE \_\_\_\_ au vu des résultats du test de croissance

Agent : \_\_\_\_\_

Contrôlé par : \_\_\_\_\_

Terminé le : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

ANNEXE IV

**MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES**

Département du contrôle de la qualité

BOUILLON TRYPTICASE SOJA

N° de lot du milieu : \_\_\_\_\_ Fabricant : \_\_\_\_\_ Date d'expiration : \_\_\_\_\_

Date de préparation : \_\_\_\_\_

Organisme testé	Source	N° de lot	Date d'expiration	Date de l'identification	Numération	Numération moyenne	Volume inoculé	UFC/volume	Morphologie/ Gram
<i>Bacillus subtilis</i>									
<i>Candida albicans</i>									

Organisme testé	Température d'incubation	Nombre d'organismes inoculés	Contrôle à 3, 4 et 5 jours	Contrôle à 7 jours	Résultats négatifs Témoin C/0 C*	Observations
<i>Bacillus subtilis</i>	entre 20 et 25 °C					
<i>Candida albicans</i>	entre 20 et 25 °C					

\* C = croissance      0 C = pas de croissance

CRITERES D'ACCEPTATION

Le test a réussi si :  
 – il apparaît clairement une croissance dans les sept jours dans les récipients inoculés par 10 à 100 micro-organismes  
 – il n'y a pas de croissance avec le témoin négatif

LE LOT N° : \_\_\_\_\_ est ACCEPTE \_\_\_\_\_/REJETE \_\_\_\_\_ au vu des résultats du test de croissance

Agent : \_\_\_\_\_

Contrôlé par : \_\_\_\_\_

Terminé le : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_



---

#### 4) Normes des essais de validation dans le cadre du contrôle de la qualité

### MASSACHUSETTS PUBLIC HEALTH BIOLOGIC LABORATORIES

#### Mode opératoire normalisé

Division : Contrôle de la qualité	Rév. : Nouveau	MON n° : E-21
Auteur : R. Anderson	Date : 2/1994	Remplace : aucun
Visa du département :	Date : 15/3/95	Page 1/3
Visa du Département AQ :	Date : 15/3/95	Date d'effet : 15/3/95
Procédure : Normes des essais de validation dans le cadre du contrôle de la qualité		

#### I. OBJECTIFS

Les MON pour tous les essais (nouveaux ou anciens) doivent s'appuyer sur un dossier de validation. Les données de la validation doivent établir l'intégrité de l'essai

#### II. APPLICATION

Tous les nouveaux essais mis au point par le département du contrôle de la qualité doivent s'accompagner d'un dossier de validation. Les dossiers pour les essais déjà appliqués seront établis d'après les données rassemblées par le contrôle de la qualité. L'agrément des MON passe par la présentation d'un dossier de validation accepté par le chef du laboratoire ou le directeur adjoint du CQ.

#### III. RESPONSABILITÉS

Les personnes effectuant les analyses du CQ ont la charge d'appliquer le présent MON et les cadres du CQ doivent veiller au respect du présent MON et à son actualisation.

#### IV. MÉTHODE

Le dossier de validation doit pouvoir répondre au plus grand nombre possible des questions citées ci-dessous. Ces questions ont été définies par la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique.

##### A. Précision (critère inhérent à l'essai)

L'essai est-il reproductible ?

1. Quel est le CV (moyenne/écart type) x 100, lorsque l'essai est répété plusieurs fois ?
2. Le CV est-il  $\leq 5$  % ?

##### B. Exactitude

Quelle est la différence entre les valeurs obtenues et les valeurs réelles ?

1. Un échantillon enrichi avec le produit testé donne-t-il le même résultat que le produit lui-même ?
2. Quelle quantité du produit récupère-t-on d'un échantillon après application d'une procédure de « nettoyage » ?
3. Quelle est la plus petite concentration de charge que l'on peut doser avec l'essai ?
4. Les résultats de ce nouvel essai sont-ils en corrélation avec ceux obtenus avec l'ancienne méthode ?

---

C. Sensibilité (limites de détection) :

Dans un échantillon, quelle est la plus faible concentration du produit testé qui puisse être détectée ?

D. Limites de dosage :

Dans un échantillon, quelle est la plus faible concentration du produit testé qui puisse être dosée de manière reproductible ?

E. Spécificité

Quelle est la spécificité de l'essai ?

1. Peut-on doser avec cet essai le produit dans tout échantillon auquel il est appliqué ?
2. D'autres composés de structure similaire interfèrent-ils avec l'essai ?
3. D'autres produits dans l'échantillon interfèrent-ils avec l'essai ?
4. Peut-on identifier tous les pics chromatographiques ou prouver qu'ils ne sont pas le produit testé ?

F. Linéarité :

Les quantités dosées sont-elles proportionnelles aux quantités présentes dans l'échantillon ?

1. Un blanc enrichi avec différentes concentrations (au moins 6) du produit testé donne-t-il une droite coupant l'axe y à la valeur 0 ? Le coefficient de corrélation est-il  $\geq 0,98$  ?
2. La pente de la courbe d'étalonnage pour le produit testé est-elle la même dans les échantillons et les solutions enrichies ?
3. Y a-t-il une corrélation linéaire entre la concentration du produit testé et le facteur réactionnel ?

G. Domaine d'utilisation :

Quel est-il dans la réalité ? Peut-il servir à tester des échantillons renfermant des concentrations incorrectes du produit testé ?

1. La linéarité, l'exactitude et la précision de l'essai sont-elles acceptables pour des concentrations égales à 50 ou à 150 % de la valeur normale ?
2. A-t-on fait appel à une courbe reliant au moins 6 points pour démontrer la linéarité ?

H. Robustesse de l'essai (critère sur plusieurs essais)

1. L'essai peut-il être efficacement mis en œuvre par plusieurs opérateurs, avec des réactifs provenant de diverses sources et sur plusieurs jours ?
2. Combien de temps les réactifs sont-ils stables ?
3. La reproductibilité de l'essai a-t-elle été démontrée avec plusieurs lots de produits ( $\neq 6$ ) (contrôle de la méthode) ?

---

## I. Normes et contrôles

1. Des normes ont-elles été établies ? reconnues ?
2. Un témoin a-t-il été qualifié et a-t-on mis de côté des stocks en quantités suffisantes ?

Le dossier de validation doit traiter des critères énumérés ci-dessus. Le chef du laboratoire du contrôle de la qualité peut définir des critères supplémentaires.

## V. REGISTRES

Le dossier complet de validation doit être contrôlé et approuvé par le directeur adjoint du Contrôle de la qualité ou le chef du laboratoire. Une fois visé, il est archivé au Département AQ. Les affaires réglementaires traitent du dossier de validation et de tout nouveau MON dans les demandes d'homologation et les amendements. Le Département CQ joint des copies de la validation et des MON aux formulaires intérieurs de contrôle des modifications.

## VI. RÉFÉRENCES

Czajkowski, T. (1993) Methods Validation Guidelines.

Dans : Chromconnection. Scientific Products. Juin, p. 12 et 13.

Le Département Vaccins et produits biologiques a été créé par l'Organisation mondiale de la Santé en 1998 dans le cadre du Groupe Technologie de la santé et produits pharmaceutiques. L'objectif essentiel du Département consiste à obtenir un monde dans lequel toutes les personnes à risque sont protégées contre les maladies évitables par la vaccination.

Cinq équipes mettent en œuvre la stratégie du département depuis l'élaboration et le maintien de normes et de références, en portant attention toute particulière sur les questions liées aux principaux vaccins et aux méthodes et outils d'administration, jusqu'à l'appui technique et stratégique à la mise en œuvre des services de vaccination. Les principales activités de ces équipes sont décrites ci-dessous :

L'Equipe *Assurance de la qualité et innocuité des produits biologiques* veille à la qualité et à l'innocuité des vaccins et autres médicaments biologiques grâce à l'élaboration et à la mise en place de normes et règles mondiales ;

L'*initiative pour la recherche sur les vaccins* et ses trois équipes chargées des maladies virales, bactériennes et parasitaires coordonnent et favorisent la recherche-développement de nouveaux vaccins et techniques vaccinales.

L'Equipe *Evaluation et surveillance des vaccins* évalue les stratégies et activités propres à réduire la morbidité et la mortalité causées par des maladies évitables par la vaccination ;

L'Equipe *Accès aux technologies* cherche à réduire les obstacles financiers et techniques à l'introduction de vaccins nouveaux et existants et de techniques liées à la vaccination ;

L'Equipe *Programme élargi de vaccination* élabore des politiques et stratégies permettant de maximaliser l'utilisation des vaccins intéressant la santé publique ainsi que leur administration. Elle offre un appui aux Régions de l'OMS et aux pays en ce qui concerne l'acquisition des savoir-faire, compétences et infrastructures nécessaires à l'application de ces politiques et stratégies, à la lutte contre la maladie et/ou à la réalisation des objectifs d'élimination et d'éradication.

## Département Vaccins et Produits Biologiques

Technologie de la santé et produits pharmaceutiques  
Organisation mondiale de la Santé  
CH-1211 Genève 27

Suisse

Télécopie : +41 22 791 4227

Adresse électronique : [vaccines@who.int](mailto:vaccines@who.int)

ou bien consulter notre site web à : <http://www.who.int/vaccines-documents>

