

Annex I - GMP

Focus sur l'environnement
des Zones à Atmosphère Contrôlée
selon l'Annexe I révisée des Good Manufacturing Practices (GMP)



Introduction - GMP Annex I

Annex I - cGMP: Manufacture of sterile medicinal products

Généralités applicables à tous secteurs :

- Domaine
- Principe
- Système de qualité pharmaceutique (PQS)
- Locaux
- Equipement
- Utilités
- Personnel
- Production et les technologies spécifiques
- Surveillance de l'environnement et des processus
- Contrôle de qualité
- Glossaire

Des pratiques
déjà bien présentes
sur les sites

Document map

Section Number	General overview
1. Scope	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of sterile products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.
4. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of Barrier Technology.
5. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
6. Utilities	Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.
7. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.
8. Production and specific technologies	Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and terminal sterilization processes. Guidance on the approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. Also guidance on different technologies such as lyophilization and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.
9. Environmental and process monitoring	This section differs from guidance given in section 4 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data. The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).
10. Quality control (QC)	Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

Exigences techniques - GMP Annex I

Annex I - cGMP: Manufacture of sterile medicinal products

Des exigences techniques:

- Technologies barrière (RABS) et les isolateurs fortement recommandées
- Intégrité des filtres des salles propres et des filtres stérilisants (pré-post-utilisation)
- Modifications des classes A,B,C,D
- Périodicité et re-qualifications
- Maîtrise des flux d'air
- Listes des paramètres critiques
- Précisions sur les qualifications et le suivi de routine
- Formation du personnel (expérience et qualification adéquates)
- Procédés et monitoring qualifiés par des personnels des métiers de l'ingénierie et microbiologie

Document map

Section Number	General overview
1. Scope	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of sterile products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.
4. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of Barrier Technology.
5. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
6. Utilities	Guidance regarding the special requirements of utilities such as steam and vacuum.
7. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and experience. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.
8. Aseptic Processes	Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and sterilization processes. Guidance on the approaches to the design of products, equipment and packaging systems. Also guidance on different technologies such as aseptic filling and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.
9. Monitoring and Control	This section differs from guidance given in section 4 in that the requirements here apply to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data. The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).
10. Quality control (QC)	Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

Un recueil d'exigences
et...
savoir répondre à la
question
POURQUOI ?

Qualifications - GMP Annex I

- **Identification - évaluation des risques** de contamination particulières, microbiologiques, et pyrogènes
- **Technologies barrières (RABS / Isolateurs):** et justification si non choix de cette technologie (en classe A)
- Produits, matériels, composants en contact avec équipements, matière première, solutions vrac **doivent être stérilisés**

- **Tests à réaliser ad minima (salles et environnements propres):**
 - Intégrité des filtres
 - Vitesses d'air, débit, TRH
 - Pressions différentielles
 - **Visualisation des flux d'air**
 - Aérobiocontamination
 - Biocontamination de surface
 - Température
 - Hygrométrie
 - Temps de décontamination
 - Fuites de confinement
 - Classifications particulières

ANNEXE 15

Qualification / Validation

ISO14644

Norme des salles propres et environnements maîtrisés

Classifications

Annex I - GMP / ISO14644

ISO 14644 -1: 2016

Classes types de propreté particulaire de l'air

Numéro de Classification	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO (N)						
Classe ISO 1	10					
Classe ISO 2	100	24	10			
Classe ISO 3	1 000	237	102	35		
Classe ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
Classe ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	?
Classe ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Classe ISO 7				352 000	83 200	2 930
Classe ISO 8				3 520 000	832 000	29 300
Classe ISO 9				35 200 000	8 320 000	293 000

d) Les limites du prélèvement et les limites statistiques sur ces faibles concentrations rendent la classification inappropriée

e) Les limites des mécanismes de prélèvement, dues à la fois aux faibles concentrations et au prélèvement de particules de tailles supérieures à 1µm, rendent la classification inappropriée à cause des particules potentiellement non mesurées car retenues à l'intérieur du système de prélèvement

f) Pour réaliser une classification à cette taille de particules, pour la classe ISO5 on peut adapter le descripteur macroparticules M en l'associant à au moins une autre taille de particules

Classifications - GMP Annex I

Classifications particulières Qualifications

GMP ANNEX I (publiée le 25/08/2022)

Concentrations Maximum permitted total particule concentration for classification

Grade	0,5 µm		5 µm	
	Maximum permitted total particule concentration for classification (particles/m ³)			
	At rest	In operation	At rest	In operation
A	3 520 (ISO5)	3520 (ISO5)	Not specified ^a Non spécifié	Not specified ^a Non spécifié
B	3 520 (ISO5)	352 000 (ISO7)	Not specified ^a Non spécifié	2 930 (ISO7)
C	352 000 (ISO7)	3 520 000 (ISO8)	2 930 (ISO7)	29 300 (ISO8)
D	3 520 000 (ISO8)	Not predetermined ^b Non pré-défini	29 300 (ISO8)	Not predetermined ^b Non pré-défini

For cleanroom classification, the total of particles equal to or greater than 0.5 and 5 µm **should be measured**. This measurement should be performed both at rest and in simulated operations in accordance with the limits specified

() : Correspondance à la classe ISO (ISO14644-1)

- a: Classification including 5µm particles **may be considered** where indicated by the CCS or historical trends
- b: For grade D, in operation limits are not predetermined.
The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and routine data where applicable

Nombre de points et méthodologie: selon ISO14644-1
Analyse de risque pour les emplacements des points
En activité: avec le nombre de personnes maximales
Classes A/B: Pendant toute la durée du procédé
Surveillance ≥0,5 et ≥5µm (Débit >28L/min)
Niveaux d'alerte fixés en fonction des données historiques
Système d'alarme
Comptages répétés doivent déclencher investigation
Particules >5µm pour identifier des tendances négatives
Justification volumes d'échantillonnage, fréquences, limites et en lien avec historique
Précautions: Longueur (<1m), diamètre, rayon de courbure

Annex I - GMP Re-Qualifications

Périodicités

GMP ANNEX I (publiée le 25/08/2022) Tests périodiques à réaliser

Classe	Classifications particulaires et microbiennes	Tests d'intégrité des filtres	Débits d'air et Taux de renouvellement horaire	Pressions différentielles	Vitesses d'air
A	X	X	X	X	X
B	X	X	X	X	*
C	X	X	X	X	*
D	X	X	X	X	*

*Analyse de risque; mesures de cinétiques de décontamination à la place des vitesses et débit d'air

Intervalle maximal entre deux re-qualifications:
Classes A/B : 6 mois
Classes C/D: 12 mois

Annex I - GMP

Particules inertes en surveillance

Surveillance (« Monitoring »)

GMP ANNEX I (publiée le 25/08/2022)

maximum permitted total particle concentration for monitoring

Grade	0,5 µm		5 µm	
	Maximum permitted total particle concentration for classification (particles/m ³)			
	At rest	In operation	At rest	In operation
A	3 520 (ISO5)	3520 (ISO5)	29	29
B	3 520 (ISO5)	352 000 (ISO7)	29	2 930 (ISO7)
C	352 000 (ISO7)	3 520 000 (ISO8)	2 930 (ISO7)	29 300 (ISO8)
D	3 520 000 (ISO8)	Not predetermined ^b Non pré-défini	29 300 (ISO8)	Not predetermined ^b Non pré-défini

() : Correspondance à la classe ISO (ISO14644-1)

a: For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and on routine data, where applicable

Note: The occasional indication of macro particle counts, especially $\geq 5 \mu\text{m}$, within grade A may be considered to be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence loss etc. However, **consecutive or regular counting of low levels** may be indicative of a possible contamination event and **should be investigated**. Such events may indicate early failure of the room air supply filtration system, equipment failure, or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation

Annex I - GMP

Particules viables et des surfaces en surveillance

Surveillance (« Monitoring »)

GMP ANNEX I (Annexe I – publiée le 25/08/2022)

Limites d'action pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la **production**

Grade	Air sample CFU / m ³	Settle plates (Diam. : 90mm) CFU / 4 Hours ^(a)	Contact plates (Diam. : 55mm) CFU / Plate ^(b)	Glove print (5 fingers 2hands) CFU / glove
A	No growth ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-
	Aero-biocontamination	Sédimentation	Surface	Gants

(a): Settle plates should be exposed in grade A and B areas for the duration of operations (including equipment set-up) and changed as required after a maximum of 4 hours (exposure time should be based on validation including recovery studies and it should not have any negative effect on the suitability of the media used).

- For grade C and D areas, exposure time (with a maximum of 4 hours) and frequency should be based on QRM.

- Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

(b) Contact plate limits apply to equipment, room and gown surfaces within the grade A and grade B areas. Routine gown monitoring is not normally required for grade C and D areas, depending on their function.

(c) It should be noted that for **grade A, any growth should result in an investigation.**

Surveillance microbienne fréquente pendant toute la durée du procédé
Incluant prélèvements sur le personnel
Egalement hors phases de production
Prélèvements sans impact sur l'aéraulique
Si incidents, possibilité d'échantillons supplémentaires
Système de microbiologie rapide possible
Efficacité de récupération avec des méthodes validées

Annex I - cGMP

DES PARAMETRES CRITIQUES
A MAITRISER



PARAMETRES CRITIQUES

Equipement / Procédé	Paramètres critiques à maîtriser
Locaux	Classe A: Flux d'air unidirectionnel doit être démontré et qualifié Classe B, C et D: Visualisation des flux d'air pour démontrer l'absence de retour de flux des zones moins propres
	Visualisation des flux filmée (au repos et en activité simulée) lors des qualifications Utilisation des visualisations de flux pour établir le plan de surveillance Observation des classes A/B avec caméras, notamment sur nouvelles installations
Compteurs de particules	Ne doit pas perturber les flux d'air
Mesures des Particules viables	Apporter la preuve qu'elles sont sans impact sur l'aéraulique, sur le process, sur le personnel
Personnel	Visualisations de flux d'air lors des formations des opérateurs
Isolateurs et RABS	Visualisation de flux d'air en simulant les opérations à risque (ouvertures de portes, ...)

PARAMETRES CRITIQUES

Equipement / Procédé

Paramètres critiques à maîtriser

Blow-Fill-Seal
Formage remplissage scellage

Sur les machines rotatives: vérifier l'aéraulique notamment lors du mouvement de rotation

Lyophilisateurs

Aéraulique non modifiée lors de l'utilisation des chariots de transfert

Tunnels

Flux d'air maîtrisés

Paramètres critiques lors des validations

- Vitesse du convoyeur / durée d'exposition
- Températures minimum et maximum
- Pénétration de la chaleur dans les contenants
- Uniformité des températures

Flux d'air

Fours

Flux d'air maîtrisés

Filtration HEPA

Paramètres critiques lors des validations

- Durée d'exposition
- Températures
- Pression
- Vitesses d'air
- Qualité d'air
- Pénétration de la chaleur dans les contenants
- Uniformité des températures

CONCLUSION

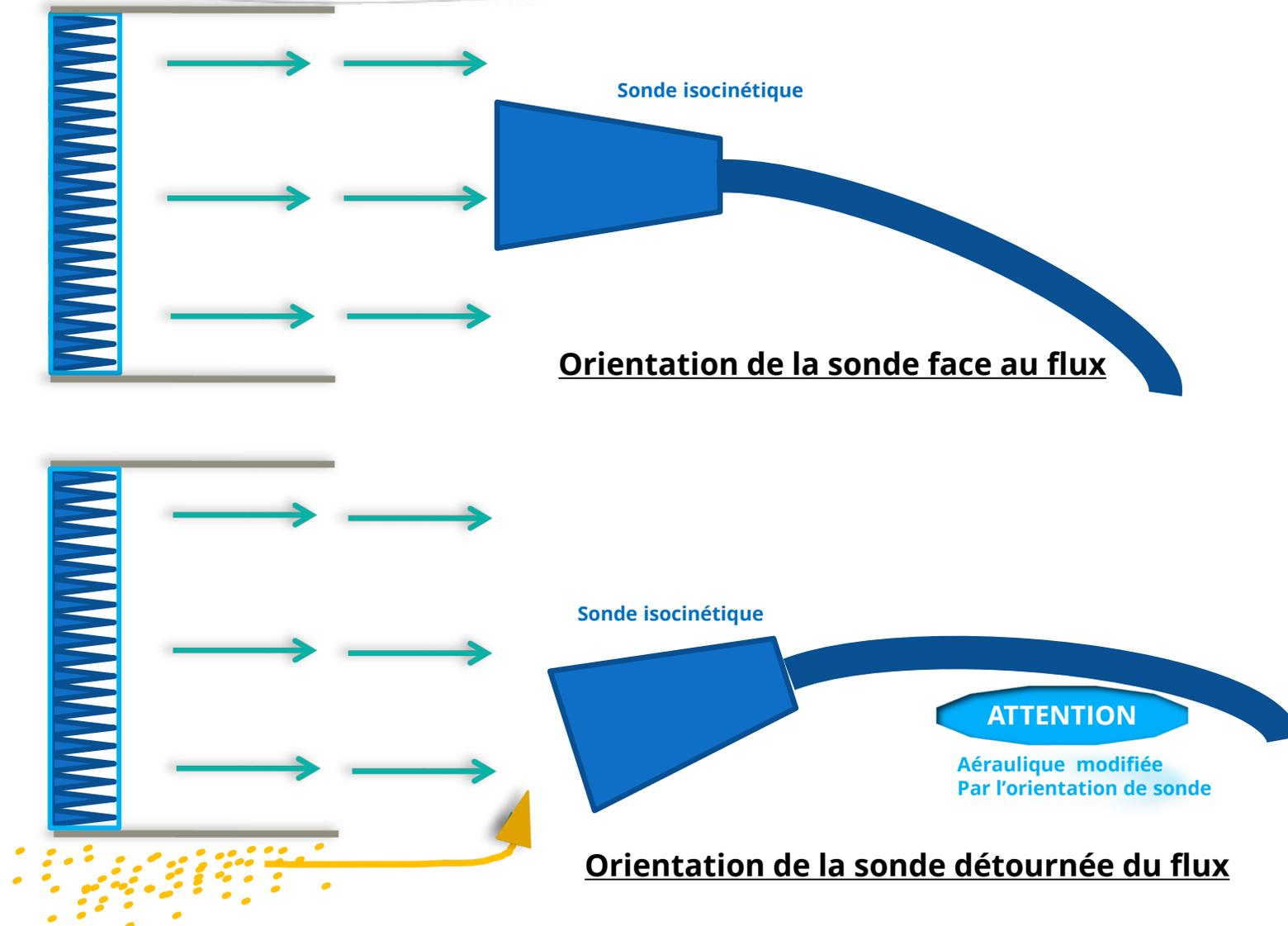
Une évolution dans l'ère du temps:

- Introduction des principes de la gestion des risques (« Quality Risk Management »)
- Restructuré pour donner un flux plus logique
- Introduction de nouvelles sections
- Ajout de précisions et détails pour plus de clarté
- Inclusion de nouvelles technologies et de procédés novateurs
- Des avancées technologiques à venir

Texte réglementaire basé sur
l'évaluation du risque par l'utilisateur ...

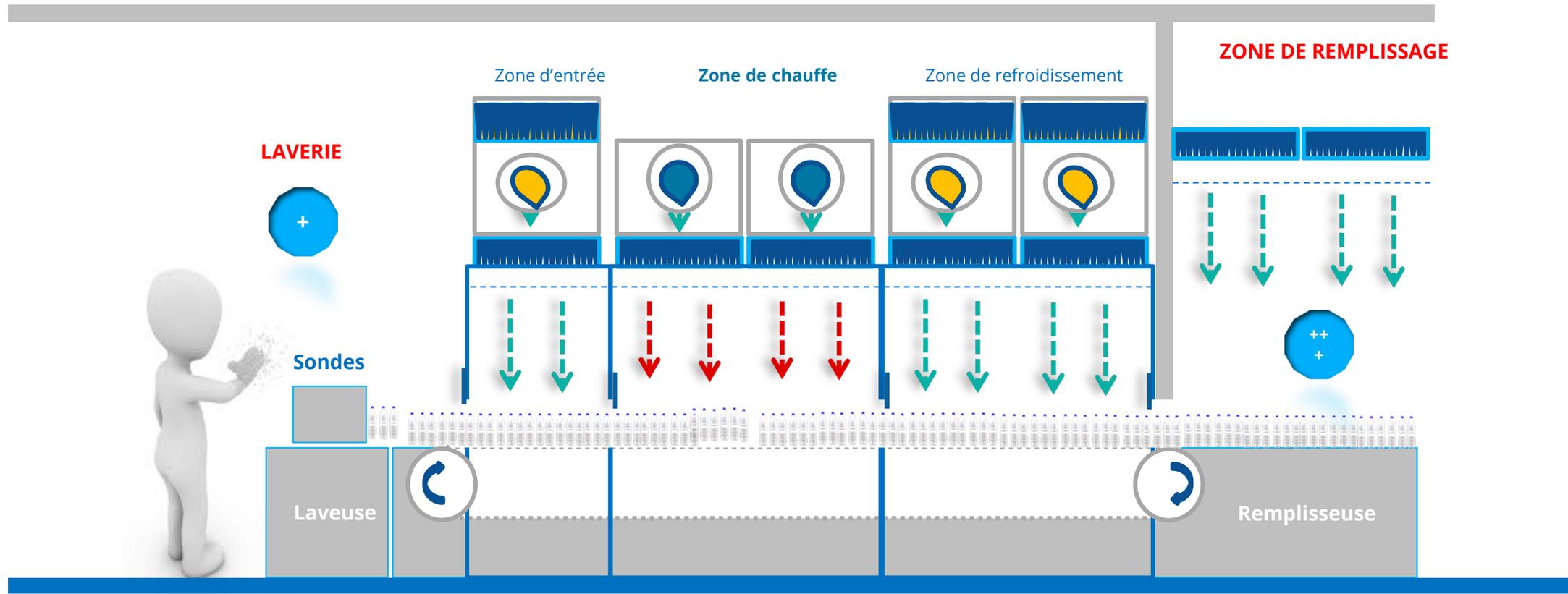
Et nombreuses exigences et points d'attention
s'appuyant sur l'expérience

Position de la sonde lors des mesures



Les tunnels de dépyrogénéisation

Fonctionnement normal



Les tunnels de dépyrogénéisation

Phénomène observé si différence de pression trop importante

LAVERIE

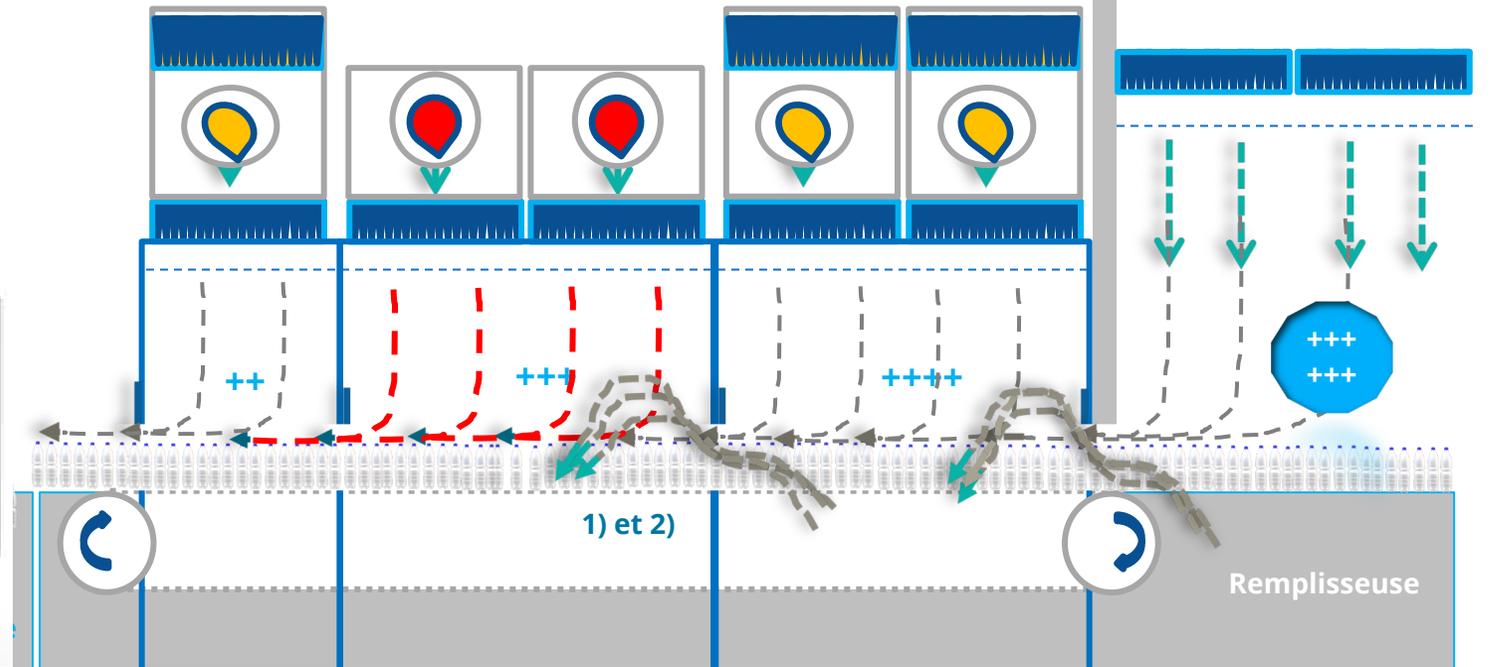
Zone d'entrée

Zone de chauffe

Zone de refroidissement

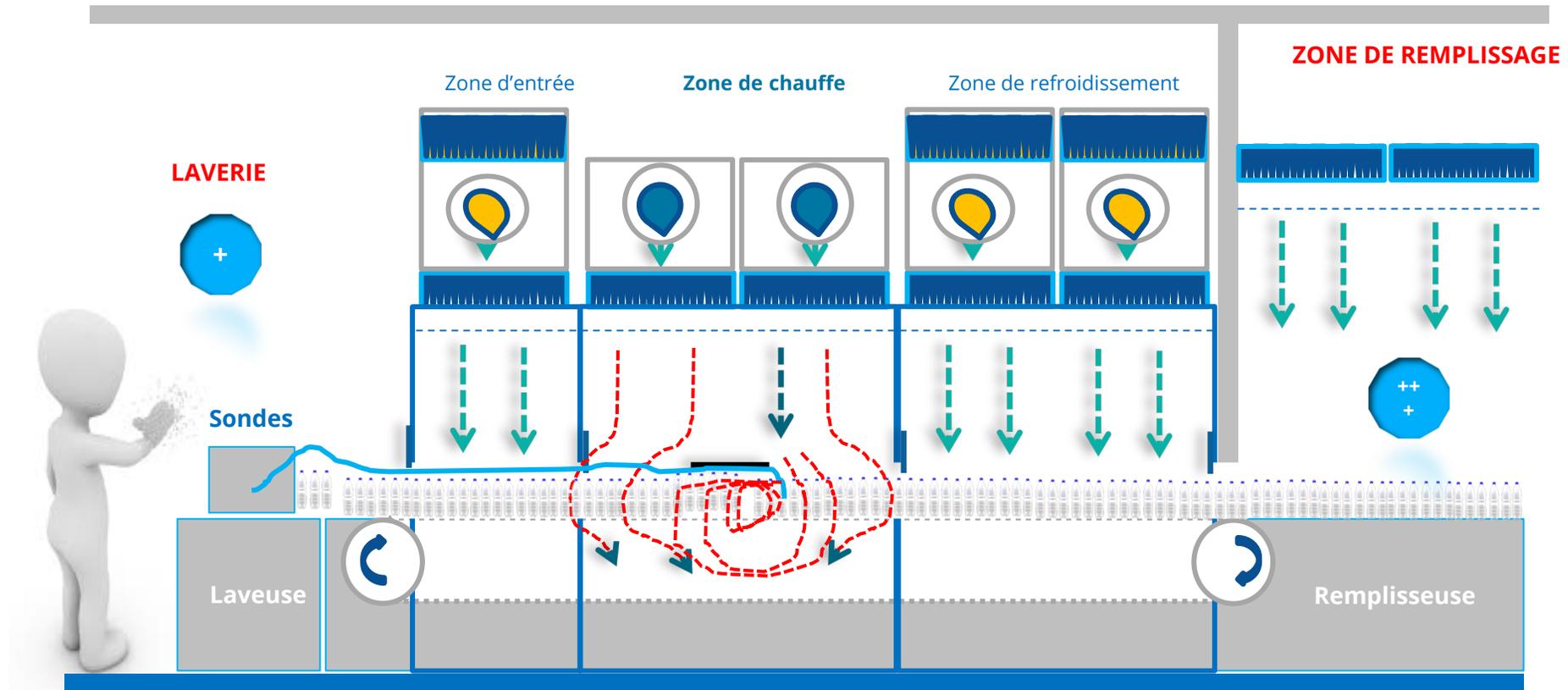
ZONE DE REMPLISSAGE

- 
- 1) Refroidissement de la zone de chauffe
 - 2) Contaminations particulaires



Les tunnels de dépyrogénéisation

Pratiques de validation



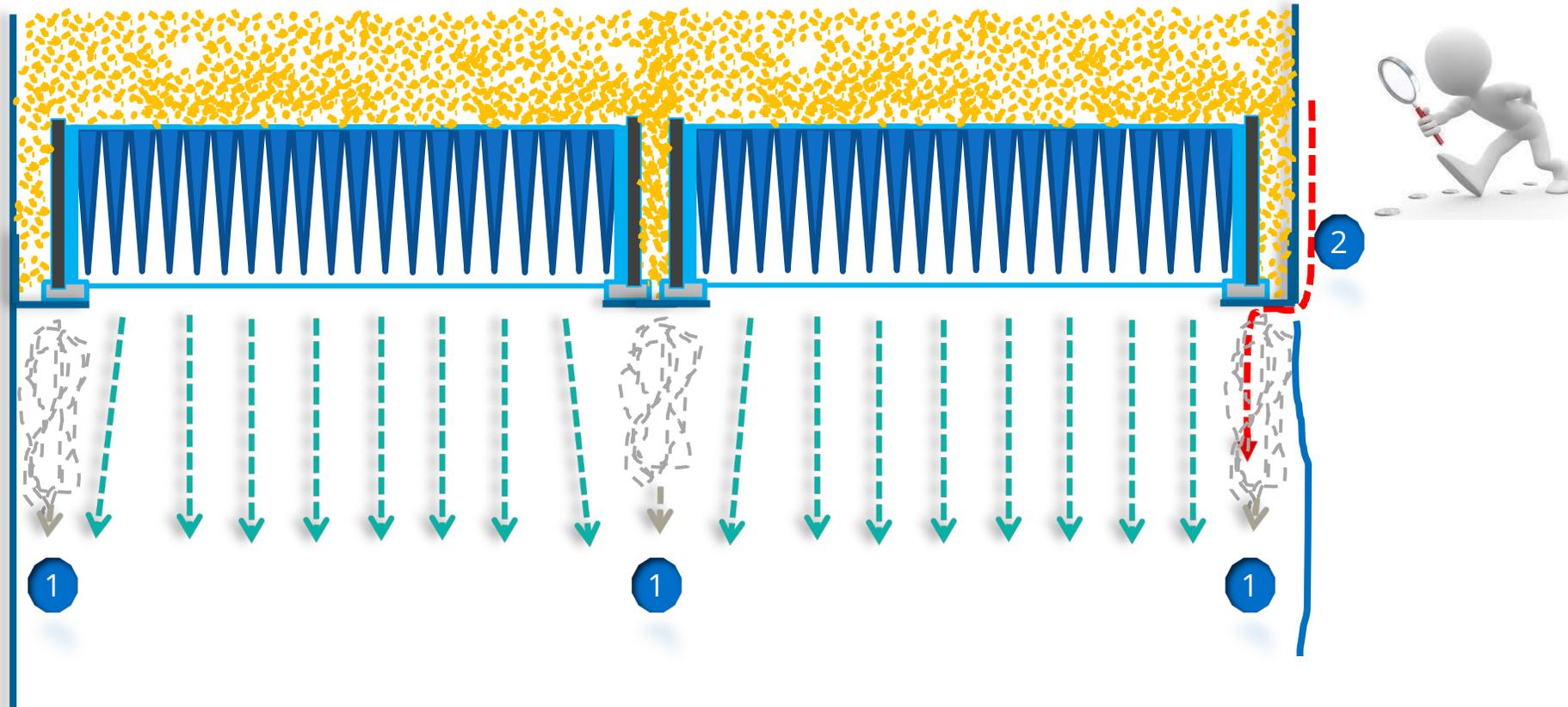
Les causes

Quelles peuvent être les causes?

- Réglage des pressions?
- Pressions des locaux instables?
- Ouvertures des portes des sas d'accès?
- Répartition non homogène des contenants sur le convoyeur?
- Guide technique du tunnel en langue étrangère?
- Mauvaise pratique pour les positionnements des sondes lors des qualifications?
- ...

Plusieurs pistes pour expliquer
« Pourquoi »

Espaces techniques entre les filtres



1 Zone de turbulences

2 Zone d'induction