

# MEDIA FILL TEST

# MEDIA FILL TEST

## Scope:

Simulations de processus aseptiques par un Media Fill Test (ne comprend pas les processus de stérilisation finale à la chaleur)

## Objectif principal :

Conforme aux normes U.E./U.S. Bonnes Pratiques de Fabrication et avec les recommandations du « Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) sur la validation aseptique »



## M . F . T

Les processus de fabrication stériles sont validés par la réalisation d'études qui simulent étroitement les opérations de fabrication aseptique, y compris, le cas échéant, les activités et les conditions les plus défavorables qui constituent un défi pour les opérations aseptiques

Bien qu'il n'y ait pas de différences procédurales entre M.F.T. et les processus de production, M.F.T. inclure davantage d'interventions et de contraintes variables de fabrication pour représenter les pires scénarios (Worst Case) mais n'a jamais l'intention de justifier des pratiques qui présentent des risques de contamination inutiles

---

**Personnel / organisation**

**Interventions**

**Vitesse de la ligne**

**Débit Air comprimé ou Azote**

**Configuration de la ligne**

**Volume par unité**

**Durée**

**Taille des flacons**

**Temps**

---

# I N C U B A T I O N

L'incubation dure au moins 7 jours (168 heures) à  $22,5 \pm 2,5$  °C suivis d'au moins 7 jours (168 heures) à  $32,5 \pm 2,5$  °C La température est contrôlée et les écarts évalués

Après au moins 7 jours et 14 jours d'incubation, chaque M.F.T. l'unité est examinée manuellement pour détecter toute contamination par du personnel qualifié ayant une formation et une expérience appropriées dans l'inspection des M.F.T. unités de contamination microbiologique : turbidité ou sédiments

Toutes les unités suspectes identifiées lors de l'examen sont emmenées au C.Q. à la sous-culture

# R E C O N C I L I A T I O N   D E S   F L A C O N S

Une réconciliation à 100% du M.F.T. unités est effectuée, y compris le remplissage (dont les flacons sont rejetés), l'incubation et l'inspection visuelle

La réconciliation est documentée dans le M.F.T. rapport spécifique

Tous les flacons qui sont remplis et scellés ce qui maintiennent l'intégrité du récipient puis sont incubés et évalués pour la présence de croissance

Les unités qui seraient normalement jetées pendant la production ou l'inspection visuelle (par exemple, les défauts cosmétiques) qui maintiennent toujours l'intégrité de la fermeture du conteneur seront incluses dans le M.F.T. Unités

Les M.F.T qui ne peuvent pas maintenir l'intégrité et sont ouvertes à l'environnement, par ex. bouchon manquant, flacon cassé, sont jetés et non incubés

# TEST DE FACILITATION DE CROISSANCE

Tous les contrôles positifs pour le M.F.T. doit soutenir la croissance M.F.T. les unités sont échantillonnées après incubation et inoculées avec N.M.T. 100 UFC de Staphylococcus aureus A.T.C.C. # 6538, Bacillus subtilis A.T.C.C. # 6633, Pseudomonas aeruginosa, A.T.C.C. # 9027, Candida albicans A.T.C.C. # 10231 et Aspergillus brasiliens A.T.C.C. # 16404

De plus, 2 isolats environnementaux locaux sont également contestés

Les flacons de challenge et les contrôles positifs sont incubés à 20-25°C pendant 5 jours pour A. brasiliens et C. albicans et 30-35°C pendant 3 jours pour les bactéries

Après incubation, les tubes et les plaques sont inspectés.

Les résultats sont considérés comme satisfaisants s'il y a croissance de micro-organismes dans tous les T.S.B. inoculés. tubes et N.M.T. 100 C.F.U./plaque dans tous les T.S.A. contrôles positifs

# S P E C I F I C A T I O N S

Un M.F.T. répond aux spécifications si aucun flacon contaminé n'est observé et que toutes les exigences du M.F.T respectées : par exemple, nombre de flacons et test de croissance

Nombre d'unités remplies	Nombre de flacons contaminés	Action
<5000	1	Investigation/CAPA Nouvelle validation
>5000 – 10000	1	Investigation/CAPA Nouveau M,F,T,
	>	Investigation:CAPA Nouvelle validation

# REVALIDATION ANNUELLE ET CHANGE CONTROL

Un essai de la plus petite taille de flacon et un essai de la plus grande taille de flacon sont réalisés chaque année, alternativement, avec N.M.T. Intervalles de 7 mois (en cas d'utilisation) depuis le dernier M.F.T. réussi.

Un changement d'installation, d'équipement, de processus ou de tout ce qui pourrait avoir un impact sur l'assurance de la stérilité est évalué par le la S.O.P. Gestion des Changements (Change Control) et peut déclencher une évaluation du besoin de revalidation

# P E R S O N N E L

Un employé n'est pas autorisé à participer à un traitement aseptique sans avoir au préalable participé à un M.F.T. conforme.

Le **nombre de personnes** dans la salle de remplissage aseptique simule le nombre maximum de personnes prévu pour les lots commerciaux

Toute personne autorisée à entrer dans la salle de traitement aseptique pendant la fabrication, y compris les techniciens, participe à un remplissage de milieu au moins une fois par an

# VITESSE DE LA LIGNE

Chaque M.F.T. évalue une seule vitesse de ligne :

- Vitesse de ligne lente pour l'évaluation des procédés de fabrication avec une exposition prolongée du médicament stérile et des contenants/fermetures dans la zone aseptique : grands flacons
- Vitesse de ligne élevée dans l'évaluation des procédés de fabrication caractérisés par des interventions fréquentes ou un degré important d'interventions manuelles : flacons plastiques plus instables, remplissage manuel, petits flacons

Les vitesses de ligne élevées et lentes sont testées dans le cadre de la validation aseptique initiale de chaque ligne de remplissage.

De même les vitesses de ligne élevée et lente sont alternativement testées dans le cadre de la validation aseptique périodique de chaque ligne de remplissage

# VOLUME PAR FLACON

Les flacons sont remplis à au moins 50% quelle que soit la taille du flacon afin d'assurer à la fois un espace de tête adéquat pour la croissance aérobie et un mouillage suffisant des surfaces internes du flacon et du bouchon une fois renversé

## D U R E E

La durée de chaque M.F.T. doit être suffisante pour simuler toutes les opérations de fabrication et remplir le nombre de flacons requis

Les M.F.T. sont réalisées en impliquant le nombre requis d'interventions simulées

# TAILLE DES FLACONS ET NOMBRE DE TEST

La validation initiale est basée sur une approche de « bracketing » et consiste à tester la plus grande taille de flacon, la plus petite taille de flacon plus une supplémentaire (la plus grande, la plus petite ou une autre)

Pas moins de 5 000 flacons sont remplis pour chaque M.F.T. quelle que soit la taille du flacon

# I N V E S T I G A T I O N

Toute unité contaminée est considérée comme anormal et fait l'objet d'une enquête

Tout nouveau lot de production est reporté et tout produit fabriqué pendant l'incubation reste en quarantaine

Une revue des défauts de M.F.T. est immédiatement initiée par le Q.A. pour déterminer la ou les sources possibles de l'échec et le micro-organisme est rapidement identifié au niveau de l'espèce par analyse phénotypique et/ou génotypique

L'enquête passe en revue toutes les causes possibles de contamination, détermine si elles sont corrélées à une intervention spécifique, ou si elles sont associées à d'autres facteurs

## I N V E S T I G A T I O N

Si une cause précise de la panne peut être établie, par exemple, un trou dans un H.E.P.A. filtre à un point critique, en fonction du résultat de l'enquête et afin d'éliminer la cause à l'avenir, un M.F.T. est menée après l'achèvement des actions correctives pour la cause attribuable de la contamination

Dans le cas d'un échec dû à une erreur de l'opérateur, l'opérateur n'est pas autorisé à travailler dans une opération de traitement stérile jusqu'à ce qu'il refasse une formation appropriée et qu'il soit qualifié avec succès dans au moins un M.F.T.

Si l'investigation ne conduit pas à l'identification concluante de la cause de la contamination, selon le résultat de l'investigation et le taux de contamination déterminé, le procédé doit éventuellement être qualifié par la réalisation d'au moins trois tests M.F.T consécutifs et conformes.

# I N V E S T I G A T I O N

Toute enquête sur un échec évalue l'impact sur les produits pharmaceutiques commerciaux fabriqués sur la ligne depuis le dernier M.F.T.

La décision finale est basée sur une évaluation complète de toutes les informations disponibles et est documentée

La revue comprend une analyse de l'impact de la défaillance sur l'assurance de la stérilité du produit, les engagements réglementaires, les spécifications de libération du produit, etc.

L'assurance qualité approuve/rejette/rappelle la décision finale sur le produit et la soumet pour examen aux organismes de réglementation ainsi qu'aux clients, au besoin