NORME INTERNATIONALE

ISO 13408-2

Deuxième édition
2018-01

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 2: **Filtration stérilisante**

Aseptic processing of health care products —

Part 2: Sterilizing filtration

Numéro de référence
ISO 13408-2:2018(F)

© ISO 2018



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2018

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en oeuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
CP 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos ..... **v**
Introduction ..... **vi**
1 Domaine d'application **1**
2 Références normatives **1**
3 Termes et définitions **2**
4 Éléments du système qualité **3**
4.1 Généralités 3
4.2 Responsabilité de la direction 3
4.3 Achat des filtres 3
5 Caractérisation des filtres stérilisants **4**
5.1 Généralités 4
5.2 Efficacité de l'élimination microbienne 4
5.3 Effets ayant trait aux matériaux 4
5.4 Considérations environnementales 5
6 Caractérisation du processus et de l'équipement **5**
6.1 Généralités 5
6.2 Gestion des risques 5
6.3 Caractérisation du procédé 6
6.4 Caractérisation de l'équipement 6
7 Définition du fluide **8**
7.1 Généralités 8
7.2 Qualité microbiologique 9
8 Définition du processus **9**
8.1 Généralités 9
8.2 Définition et caractérisation du filtre 9
8.2.1 Généralités 9
8.2.2 Compatibilité entre le filtre et le fluide 10
8.2.3 Utilisation du filtre 10
8.3 Définition du processus de filtration 11
8.4 Définition du processus d'essai d'intégrité 12
9 Validation **13**
9.1 Généralités 13
9.2 Validation de la rétention microbienne spécifique à un fluide par filtres stérilisant des liquides 13
9.2.1 Généralités 13
9.2.2 Organisme d'essai 14
9.3 Validation de l'essai d'intégrité pour les filtres stérilisant des liquides 15
9.4 Validation des interactions du filtre avec le fluide de traitement 16
9.5 Validation de la stérilisation du système de filtration 16
9.6 Validation de la rétention microbienne spécifique à un fluide par filtres stérilisant des gaz 16
9.6.1 Généralités 16
9.6.2 Rétention d'un aérosol 16
9.6.3 Validation des essais d'intégrité physique 16
9.6.4 Compatibilité et durée de vie 17
9.6.5 Validation de la stérilisation du système de filtration des gaz 17
10 Surveillance et contrôle de routine **17**
11 Libération du produit après filtration stérilisante **18**
12 Maintien de l'efficacité du processus **18**

© ISO 2018 – Tous droits réservés

12.1 Généralités 18
12.2 Réétalonnage 18
12.3 Maintenance de l'équipement 19
12.4 Requalification 19
12.5 Évaluation des modifications 19
Annexe A (informative) **Recommandations relatives à l'application du présent document** **20**
Bibliographie **35**

 © ISO 2018 – Tous droits réservés

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'attention est attirée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: www.iso.org/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

Cette seconde édition annule et remplace la première édition (ISO 13408-2:2003), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 13408 se trouve sur le site Web de l'ISO.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

Introduction

L'ISO 13408-1 couvre les aspects généraux du traitement aseptique. Toutefois, il s'est avéré nécessaire de fournir des informations supplémentaires sur plusieurs processus tels que la filtration stérilisante, la lyophilisation, le nettoyage et la stérilisation sur place, les systèmes isolateurs et les processus alternatifs pour les dispositifs médicaux et les produits de combinaison, informations trop volumineuses pour figurer dans les annexes correspondantes de l'ISO 13408-1. Ces informations sont fournies dans les normes ISO 13408-2 à ISO 13408-7.

La filtration stérilisante est une étape critique d'un processus aseptique de fabrication. La validation des processus de filtration stérilisante peut être complexe et s'effectue généralement tant du point de vue du processus que du produit. Le présent document décrit des exigences qui, si elles sont satisfaites, permettront d'obtenir un processus de filtration stérilisante capable d'éliminer systématiquement les micro-organismes d'un fluide (liquide ou gaz), sans nuire à la qualité du filtrat. D'autre part, la conformité aux exigences garantit qu'un processus de filtration stérilisante est à la fois fiable et reproductible, si bien qu'il peut être déterminé, avec une confiance raisonnable, que le ou les filtres stérilisants fourniront un filtrat stérile dans des conditions opérationnelles spécifiées. Ces aspects (à savoir, la fiabilité et la reproductibilité du processus de filtration) sont essentiels, car contrairement à un processus de stérilisation microbiocide où les variables du procédé peuvent être surveillées en continu, la rétention microbienne et l'intégrité physique d'un filtre stérilisant ne peuvent pas être surveillées en continu, sur toute la durée du processus de filtration.

Lorsque la validation établit une relation reproductible entre la capacité de rétention bactérienne spécifique à un produit d'un filtre stérilisant et l'intégrité physique de ce filtre, des essais appropriés d'intégrité du filtre, non destructifs, avant et après utilisation, sont utilisés pour déterminer si un processus de filtration stérilisante à pleine échelle a été mené avec succès. Lors de la stérilisation finale, la cinétique d'inactivation suit un ordre mathématique qui permet de calculer un niveau de stérilité garanti. L'élimination des organismes d'un fluide par filtration ne suit pas cet ordre mathématique, ce qui rend donc l'utilisation du terme «niveau de stérilité garanti» impropre pour les produits stérilisés par filtration.

Il y a eu une croissance significative dans le développement et la disponibilité des produits biopharmaceutiques, des dispositifs médicaux d'origine biologique et des produits cellulaires à finalité thérapeutique depuis la publication de l'édition initiale du présent document, en 2003. Cette seconde édition souligne l'importance de bien comprendre la nature de la charge biologique initiale d'un fluide qui doit être stérilisé par filtration, notamment sa relation avec le micro-organisme d'essai utilisé pour déterminer la capacité de rétention microbienne du filtre stérilisant. Par exemple, les mycoplasmes peuvent causer de graves problèmes de contamination lors de la fabrication de produits biopharmaceutiques, biotechnologiques et cellulaires à finalité thérapeutique. Une compréhension approfondie de la charge biologique initiale permet de mettre en place des mesures de protection appropriées lors de l'élaboration, de la validation et du contrôle d'un processus de filtration stérilisante, afin de garantir la sûreté et la qualité du fluide filtré.

Bien que les activités exigées par le présent document aient été regroupées et soient présentées dans un ordre particulier, le présent document n'exige pas que ces activités soient effectuées dans l'ordre dans lequel elles sont présentées. Les activités exigées ne sont pas nécessairement séquentielles, étant donné que le programme de mise au point et de validation peut être itératif. Il est possible que le fait d'effectuer ces différentes activités implique un certain nombre d'individus et/ou d'organismes distincts, chacun d'eux prenant en charge une ou plusieurs de ces activités. Le présent document ne spécifie pas les individus et les organismes particuliers qui effectuent les activités.

Des recommandations relatives à l'application du présent document sont fournies à l'Annexe A.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 2: Filtration stérilisante

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences de filtration stérilisante dans le cadre du traitement aseptique des produits de santé, mené conformément à ISO 13408-1. Il propose également aux utilisateurs de filtres des recommandations concernant les exigences générales pour la configuration, la validation et les opérations de routine d'un processus de filtration stérilisante.

Le présent document ne concerne pas l'élimination des virus.

La filtration stérilisante ne s'applique pas aux fluides contenant volontairement des particules de taille supérieure à la dimension des pores du filtre (par exemple: vaccins à cellules bactériennes entières).

Le présent document ne s'applique pas aux filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air).

Le présent document ne spécifie pas d'exigences relatives à l'élaboration, à la validation et au contrôle de routine d'un processus d'élimination des agents de prolifération de l'encéphalopathie spongiforme, telle que la tremblante du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Des recommandations spécifiques ont été rédigées dans des pays déterminés pour le traitement des matériaux potentiellement contaminés par ces agents.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 11135, *Stérilisation des produits de santé — Oxyde d'éthylène — Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux*

ISO 11137-1, *Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Partie 1: Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux*

ISO 11139,[1)] *Stérilisation des produits de santé — Vocabulaire — Termes utilisés dans la stérilisation et l'équipement et les normes de processus*

ISO 13408-1:2008, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 1: Exigences générales*

ISO 13408-1:2008/Amd. 1:2013, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 1: Exigences générales — Amendement 1*

ISO 13408-5, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 5: Stérilisation sur place*

ISO 13485, *Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires*

ISO 17665-1, *Stérilisation des produits de santé — Chaleur humide — Partie 1: Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux*

1) En cours d'élaboration. Stade à la date de publication: ISO/DIS 11139:2017(F).

© ISO 2018 – Tous droits réservés

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO 11139 ainsi que les suivants, s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

— IEC Electropedia: disponible à l'adresse https://www.electropedia.org/

— ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse https://www.iso.org/obp

3.1
essai d'épreuve bactérienne
opération technique destinée à évaluer l'aptitude d'un *filtre* (3.5) à retenir les organismes d'une suspension bactérienne liquide dans des conditions définies

3.2
charge biologique
population de *micro-organismes* (3.9) viables sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile

Note 1 à l'article: Pour les besoins du présent document, le terme «charge biologique» est utilisé pour désigner la population de micro-organismes viables présents dans un *fluide* (3.6) avant l'étape de *filtration stérilisante* (3.11).

3.3
compatibilité chimique
<filtre> aptitude des *fluides* (3.6) de traitement et des matériaux *filtrants* (3.5) à pouvoir être utilisés ensemble, dans les conditions spécifiées du processus, sans effets néfastes sur les fluides ou les matériaux filtrants

3.4
extractible
substance qui peut être libérée d'un *filtre* (3.5) ou d'un matériau en utilisant des solvants d'extraction et/ou des conditions d'extraction qui sont supposés être au moins aussi agressifs que les conditions normales d'utilisation

[SOURCE: ISO 10993-12:2012, 3.8, modifiée — La formulation a été modifiée.]

3.5
filtre
matériau poreux au travers duquel passe un *fluide* (3.6) afin d'en éliminer les particules viables et/ou non viables

3.6
fluide
substance qui se déforme en permanence (s'écoule) sous l'effet d'une force de cisaillement appliquée

EXEMPLE Liquide, gaz, vapeur ou plasma.

Note 1 à l'article: Le filtrat du fluide soumis au processus de *filtration stérilisante* (3.11) peut être le produit à obtenir, une partie de la formulation, un gaz utilisé pour fournir une surpression ou un gaz de traitement libéré dans la zone de traitement aseptique (par exemple: gaz dégagés par des valves à commande pneumatique).

3.7
essai d'intégrité du filtre
essai physique non destructif qui peut être corrélé à la capacité de rétention bactérienne d'un filtre complet

3.8
relargable
substance qui peut être libérée d'un *filtre* (3.5) ou d'un filtre complet en conditions normales d'utilisation

© ISO 2018 – Tous droits réservés

3.9
micro-organisme
entité de taille microscopique incluant les bactéries, les champignons, les protozoaires et les virus

Note 1 à l'article: Les virus ne sont pas traités dans le présent document.

3.10
porosité
taille nominale des pores d'un *filtre* (3.5) établie et déclarée sur l'étiquetage

Note 1 à l'article: La porosité est déterminée par les performances de rétention d'une particule de référence. La porosité ne correspond pas nécessairement au diamètre physique des pores, mais est une dimension basée sur la taille des particules qui ne pourraient pas passer au travers du filtre.

3.11
filtration stérilisante
élimination de *micro-organismes* (3.9) viables de *fluides* (3.6) en faisant passer le fluide au travers d'un *filtre* (3.5) dans les conditions spécifiées du processus, ce qui permet d'obtenir un filtrat stérile

4 Éléments du système qualité

4.1 Généralités

Un système de management de la qualité, tel que défini dans l'ISO 13408-1:2008, l'Article 4, et ISO 13408-1:2008/Amd. 1:2013 doit être mis en place pour garantir la maîtrise de l'ensemble des activités ayant une incidence sur la filtration stérilisante. De plus, les exigences des 4.2 et 4.3 doivent s'appliquer.

4.2 Responsabilité de la direction

Une formation spécifique aux activités de filtration doit être mise en place pour l'opérateur et documentée pour:

a) les procédures de filtration, les modes de défaillance et les précautions nécessaires;

b) la théorie et la pratique relatives à l'essai d'intégrité;

c) les procédures d'examen des défaillances et les mesures prises en cas d'écarts avec l'essai d'intégrité;

d) la procédure d'assemblage du filtre complet (y compris la technique aseptique, le cas échéant);

e) les procédures d'installation, de nettoyage et de stérilisation du filtre.

4.3 Achat des filtres

4.3.1 Les procédures d'achat des filtres et de l'équipement de filtration doivent être spécifiées. Ces procédures doivent être conformes aux articles et paragraphes applicables de l'ISO 13485 ou d'un système qualité équivalent.

4.3.2 Un accord écrit doit être conclu entre l'utilisateur et le fabricant du filtre, stipulant que ce dernier informera l'utilisateur du filtre de toute modification apportée aux conditions de fabrication du filtre, susceptible d'avoir une incidence sur les paramètres définis du fluide et du procédé.

4.3.3 Les procédures d'identification et de traçabilité des filtres doivent être spécifiées. Ces procédures doivent être conformes aux articles et paragraphes applicables de l'ISO 13485 ou d'un système qualité équivalent.

© ISO 2018 – Tous droits réservés