NORME INTERNATIONALE

ISO 13408-6

Deuxième édition
2021-04

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 6: **Systèmes isolateurs**

Aseptic processing of health care products —

Part 6: Isolator systems

Numéro de référence
ISO 13408-6:2021(F)

© ISO 2021



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2021

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: 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**
5 Principe de base des systèmes isolateurs **3**
5.1 Généralités 3
5.2 Isolateurs à pression négative 4
6 Spécification des systèmes isolateurs **4**
6.1 Généralités 4
6.2 Gestion des risques 4
6.2.1 Généralités 4
6.2.2 Systèmes isolateurs à pression négative 5
6.3 Spécification des exigences de l'utilisateur 5
7 Conception des systèmes isolateurs **6**
7.1 Généralités 6
7.2 Matériaux de construction 6
7.3 Système de traitement de l'air 6
7.3.1 Généralités 6
7.3.2 Taux de renouvellement de l'air 7
7.3.3 Schéma d'écoulement de l'air 7
7.3.4 Température/humidité 7
7.3.5 Spécifications atmosphériques particulaires 7
7.3.6 Recyclage de l'air 8
7.3.7 Pressions différentielles 8
7.4 Interface de l'opérateur 8
7.4.1 Gants/manchons isolants 8
7.4.2 Combinaisons/demi-combinaisons 8
7.4.3 Accès à l'isolateur/systèmes de transfert 9
7.4.4 Dispositifs agissant comme des ports de transfert 9
7.5 Équipement d'isolateur auxiliaire 9
7.5.1 Appareils portables et mobiles 9
7.6 Classification des salles environnantes 10
7.7 Utilités du procédé 10
8 Validation **10**
8.1 Généralités 10
8.2 Qualification de la conception 10
8.2.1 Généralités 10
8.2.2 Application du produit/procédé 11
8.2.3 Ergonomie 11
8.2.4 Nettoyage 11
8.2.5 Bio-décontamination 12
8.2.6 Sélection de l'agent de bio-décontamination 12
8.2.7 Mise au point et validation de procédés de bio-décontamination 12
8.2.8 Production et essai de l'agent de bio-décontamination 13
8.2.9 Paramètres de bio-décontamination 13
8.2.10 Aération et limites de résidus 14
8.2.11 Réduction logarithmique 14
8.2.12 Bio-décontamination de surfaces d'objets 14
8.2.13 Mise au point et validation de procédés de stérilisation 15

© ISO 2021 – Tous droits réservés

8.3 Qualification de l'installation 15
8.3.1 Généralités 15
8.3.2 Installation 15
8.4 Qualification opérationnelle 16
8.5 Qualification des performances 16
8.5.1 Généralités 16
8.5.2 Nettoyage 17
8.5.3 Bio-décontamination 17
8.5.4 Essais de simulation de procédé 17
8.6 Revue et approbation de la validation 17
8.7 Requalification 18

9 Surveillance et contrôle de routine 18
9.1 Modes opératoires 18
9.2 Intégrité du système 18
9.3 Surveillance du procédé de bio-décontamination 19
9.4 Surveillance environnementale 19
9.5 Contrôle des modifications 19
9.6 Maintenance et étalonnage 19

10 Formation du personnel 20

Annexe A (informative) **Dispositifs agissant comme des ports de transfert pour appareils mobiles et portables 21**

Annexe B (informative) **Système isolateur — Explication des termes utilisés, de l'écoulement de l'air et des flux de matériaux 24**

Annexe C (informative) **Système isolateur — Surfaces en contact direct/indirect avec le produit 25**

Bibliographie 27

 © ISO 2021 – 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'Organization mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant : www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

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

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 13408-6:2005), qui a fait l'objet d'une révision technique. Elle intègre également l'amendement ISO 13408-6:2005/Amd.1:2013. Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes :

— modifications apportées à l'Introduction ;

— modifications apportées au Domaine d'application ;

— ajout d'un nouvel Article 5 « Principe de base des systèmes isolateurs » ;

— ajout d'une approche de gestion des risques dans l'Article 6 « Spécification des systèmes isolateurs » ;

— ajout d'une nouvelle Annexe A informative « Dispositifs agissant comme des ports de transfert pour appareils mobiles et portables » ;

— ajout d'une nouvelle Annexe B informative « Système isolateur — Explication des termes utilisés, de l'écoulement de l'air et des flux de matériaux » ;

— ajout d'une nouvelle Annexe C informative « Système isolateur — Surfaces en contact direct/indirect avec le produit ».

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

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

Introduction

Un produit de santé étiqueté « stérile » est fabriqué au moyen de procédés conçus, validés et contrôlés de manière appropriée. Dans la mesure du possible, celui-ci est soumis à une stérilisation terminale dans son conteneur final scellé. Lorsque cela est impossible, le produit est soumis à un traitement aseptique.

Le traitement aseptique est une discipline rigoureuse et exigeante destinée à maintenir la stérilité dans toutes les étapes de préparation, fabrication, remplissage et scellage dans des conteneurs finaux. Il repose sur divers facteurs indépendants pour la prévention de la recontamination de composants précédemment stérilisés durant l'assemblage ou le remplissage d'un produit dans un conteneur final.

Un système efficace de gestion des risques qui couvre la conception (incluant l'utilisation de la technologie de séparation par barrière), la validation et le contrôle du traitement aseptique et qui identifie, évalue, élimine (le cas échéant) et maîtrise les risques de contamination est une condition indispensable pour ensurer la stérilité d'un produit traité aseptiquement.

Il existe différents systèmes de séparation destinés à protéger la zone critique de traitement d'une zone de traitement aseptique de la contamination particulaire et microbiologique non viable et à isoler les opérateurs du procédé de la zone critique de traitement.

Ces systèmes vont des dispositifs à flux d'air contrôlé basés sur la protection aérodynamique aux barrières de séparation combinant une protection physique et aérodynamique pour séparer l'environnement de salle propre extérieur de la zone critique de traitement, réduisant ainsi l'exposition de cette zone aux opérateurs du procédé et, de ce fait, les occasions de contamination au cours du traitement.

Les systèmes isolateurs fournissent une séparation physique tout en facilitant l'intervention de l'opérateur dans l'environnement de traitement maîtrisé dans des conditions de barrière, généralement au moyen de systèmes gants/manchons hermétiques physiquement reliés avec des ronds de gant à l'écran ou aux écrans barrière de l'isolateur. Pour établir un environnement maîtrisé, une réduction des particules viables et non viables dans les isolateurs est obtenue par des procédés de nettoyage et de bio-décontamination validés et reproductibles, principalement par le recours à des méthodes automatisées.

Outre la maîtrise de la bio-contamination et des particules non viables, les systèmes isolateurs peuvent comprendre des dispositifs de contrôle qui, associés à des pratiques opérationnelles, ensurent le confinement du produit afin de maîtriser la contamination croisée entre les contaminants du procédé et les lots de produits, et gérer les risques auxquels sont exposés les opérateurs.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 6:
Systèmes isolateurs

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences et fournit les recommandations relatives à la spécification, la sélection, la qualification, la bio-décontamination, la validation, au fonctionnement et au contrôle des systèmes isolateurs utilisés pour le traitement aseptique des produits de santé et le traitement des produits de santé à base de cellules.

Le présent document ne spécifie aucune exigence concernant les systèmes de barrière à accès restreint (RABS).

Le présent document n'a pas pour vocation de remplacer ou d'annuler des exigences réglementaires nationales, telles que les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et/ou les exigences officielles, qui relèvent des juridictions nationales ou régionales particulières.

Le présent document ne spécifie aucune exigence pour les isolateurs utilisés dans le cadre d'essais de stérilité ; cependant, certains principes et informations contenus dans le présent document peuvent s'appliquer à cette application.

Le présent document ne définit pas d'exigences de confinement de biosécurité.

2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils 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 13408-1:2008, *Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements*

ISO 13408-4, *Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies*

ISO 13408-7, *Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products*

ISO 14644-1:2015, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration*

ISO 14644-7, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)*

ISO 18362, *Manufacture of cell-based health care products — Control of microbial risks during processing*

ISO/IEC 90003, *Ingénierie du logiciel — Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9001:2015 aux logiciels informatiques*

ISO 11139, *Sterilization of health care products — Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards*

© ISO 2021 – 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 :

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

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

3.1
équipement d'isolateur auxiliaire
équipement, pouvant être lié ou non à l'isolateur, qui garantit la séparation de l'environnement intérieur et extérieur

3.2
bio-décontamination
élimination et/ou réduction des contaminants biologiques à un niveau acceptable

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.27]

3.3
dispositif de décontamination
moyen utilisé pour la délivrance de l'agent lors du procédé de décontamination

3.4
isolateur
<traitement aseptique> espace clos capable d'éviter l'entrée de contaminants, à l'aide d'une séparation intérieure/extérieure physique totale, pouvant également subir une bio-décontamination intérieure reproductible et où les opérateurs du procédé restent toujours séparés de l'intérieur de l'espace clos au moyen d'une barrière physique absolue

Note 1 à l'article: Si des exigences de confinement s'appliquent (à savoir, un traitement aseptique de matériaux dangereux), la fuite doit également être évitée.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.149]

3.5
système isolateur
isolateur (3.4) doté de systèmes de transfert et d'un *équipement d'isolateur auxiliaire* (3.1)

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.150]

3.6
fiche technique de sécurité
FTS
document spécifiant les propriétés d'une substance, ses effets dangereux potentiels pour l'homme et l'environnement, et les précautions nécessaires pour manipuler et éliminer la substance en toute sécurité

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.239]

3.7
système de barrière stérile
SBS
emballage minimal qui réduit le plus possible le risque de pénétration des microorganismes et permet une présentation aseptique du contenu stérile au point d'utilisation

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.272]

© ISO 2021 – Tous droits réservés

3.8
port de transfert
interface entre les parties intérieures d'un *isolateur* (3.4) et un *équipement d'isolateur auxiliaire* (3.1)

Note 1 à l'article: Voir les figures d'exemple données dans l'Annexe A.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.304]

3.9
système de transfert
équipement et procédé qui permettent l'infiltration et/ou la fuite de matériaux d'un *isolateur* (3.4) sans compromettre sa qualité environnementale

4 Éléments du système qualité

Les éléments de qualité sont définis dans l'ISO 13408-1:2008 ; l'Article 4 doit être mis en œuvre afin d'ensurer le contrôle sur l'ensemble des activités influant sur les systèmes isolateurs.

5 Principe de base des systèmes isolateurs

5.1 Généralités

Un système isolateur se compose d'une unité d'équipement ou d'un ensemble d'équipements et de systèmes de contrôle assurant un environnement maîtrisé approprié pour le traitement aseptique qui doivent être séparés de l'opérateur et du milieu ambiant à l'aide de technologies d'isolation par barrière. Un système isolateur est constitué d'un isolateur, de ses utilités et de son milieu ambiant, et peut inclure des systèmes de transfert et des équipements d'isolateur auxiliaires.

Les déplacements de matériaux dans et hors de l'isolateur constituent un risque majeur pour le maintien de la qualité de l'environnement maîtrisé. Les matériaux sont généralement chargés dans l'isolateur avant la bio-décontamination. Après la bio-décontamination de l'isolateur et pendant son fonctionnement, l'infiltration et la fuite de matériaux de l'isolateur doivent se produire par l'intermédiaire des systèmes de transfert, qui maintiennent la qualité de l'environnement maîtrisé.

Tous les composants, matériaux et parties d'équipement doivent être stériles/bio-décontaminés avant leur transfert dans un isolateur ayant fait l'objet d'une bio-décontamination, à moins que la bio-décontamination soit effectuée à l'intérieur du dispositif agissant comme un port de transfert.

Les systèmes isolateurs doivent être classés en systèmes ouverts et fermés selon la conception et le fonctionnement de leurs systèmes de transfert.

Les systèmes isolateurs fermés doivent comporter exclusivement des systèmes de transfert qui séparent l'environnement maîtrisé du milieu ambiant pendant le fonctionnement au moyen d'une barrière physique solide. Un système fermé doit restreindre le déplacement des matériaux dans le système à des lots définis.

EXEMPLE 1 Autoclaves, sas de transfert et récipients de ports de transfert rapides (RTP).

Les systèmes isolateurs ouverts doivent comprendre au moins un système de transfert qui ensure la séparation de l'environnement maîtrisé et du milieu ambiant au moyen d'une barrière étanche aux liquides. Les systèmes ouverts doivent permettre le déplacement continu de matériaux dans le système isolateur.

EXEMPLE 2 Trous de souris d'évacuation, tunnels de dépyrogénation et systèmes à faisceau d'électrons.

NOTE 1 Les appareils mobiles et portables dotés de ports de transfert aseptiques peuvent permettre de relier un isolateur à un autre environnement aseptique au cours du fonctionnement.

© ISO 2021 – Tous droits réservés