
**Traitement aseptique des produits de
santé —**

Partie 7:
**Procédés alternatifs pour les dispositifs
médicaux et les produits de combinaison**

*Aseptic processing of health care products —
Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products*
iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13408-7:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b507f6f/iso-13408-7-2012>



iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

ISO 13408-7:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b507f6f/iso-13408-7-2012>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2012

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, 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 et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction.....	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Éléments du système qualité	2
5 Définition d'un procédé aseptique	2
5.1 Généralités	2
5.2 Gestion des risques	2
6 Environnement de fabrication	3
7 Équipement	3
8 Personnel	3
9 Fabrication du produit	3
10 Simulation de procédé	3
10.1 Généralités	3
10.2 Sélection et soutien de la culture du milieu	3
10.3 Modes opératoires relatifs à la simulation	4
10.4 Incubation et inspection des unités utilisées dans les essais de remplissage simulés	6
10.5 Qualification opérationnelle initiale	6
10.6 Requalification périodique de performance	7
10.7 Répétition de la qualification opérationnelle initiale	7
10.8 Documentation des simulations de procédé	7
10.9 Mise au rebut du produit rempli	8
11 Essai de stérilité	8
11.1 Généralités	8
11.2 Enquête sur les unités positives à partir des études de stérilité	8
Annexe A (informative) Évaluation du risque lié au traitement aseptique — Méthode de gestion du risque pour la qualité	9
Annexe B (informative) Sélection d'échantillons pour détermination de la contamination microbienne 17	
Annexe C (informative) Options d'essai pour la simulation de procédé	18
Bibliographie	21

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 (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée 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.

L'ISO 13408-7 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

L'ISO 13408 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Traitement aseptique des produits de santé*:

- *Partie 1: Exigences générales*
- *Partie 2: Filtration*
- *Partie 3: Lyophilisation*
- *Partie 4: Technologies de nettoyage sur place* [ISO 13408-7:2012](https://standards.iso.org/iso-13408-7:2012)
- *Partie 5: Stérilisation sur place* <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b507f6f/iso-13408-7-2012>
- *Partie 6: Systèmes isolateurs*
- *Partie 7: Procédés alternatifs pour les dispositifs médicaux et les produits de combinaison*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Introduction

L'ISO 13408 est une Norme internationale, publiée en plusieurs parties, régissant le traitement aseptique des produits de santé. Historiquement, les produits de santé stériles fabriqués de façon aseptique ont généralement été des liquides, poudres ou suspensions qui ne pouvaient subir une stérilisation finale. Plus récemment, des dispositifs médicaux et produits de santé combinés avec des produits pharmaceutiques, y compris des cellules biologiques viables, ne pouvant pas subir une stérilisation finale ont été mis au point.

L'application de l'ISO 13408-1 à ces produits combinés et dispositifs médicaux peut réclamer l'élaboration d'approches alternatives de la simulation de procédé. La présente partie de l'ISO 13408 définit les exigences et fournit des recommandations pour développer de telles approches alternatives permettant la qualification des procédés aseptiques via la simulation de procédés de dispositifs médicaux et produits combinés conformes à l'ISO 13408-1.

L'ISO 13408-1:2008, 10.1.2, permet l'utilisation d'approches de simulation de procédé alternatives, fondées sur le dispositif médical ou produit combiné en question, lorsque le remplacement intégral par un milieu liquide stérile n'est pas possible.

Les dispositifs médicaux et produits combinés qui réclament généralement un traitement aseptique peuvent être, par exemple:

- a) des dispositifs médicaux ne pouvant subir une stérilisation finale et pour lesquels l'approche de simulation du procédé conformément à l'ISO 13408-1 ne peut être appliquée:
- bioprothèses (par exemple des valves cardiaques, des implants vasculaires),
 - implants biodégradables (par exemple des filets pour hernie),
 - matrices artificielles et/ou biologiquement non viables,
 - dispositifs de traitement extracorporels (par exemple des immunoabsorbants),
 - pompes osmotiques implantables,
 - dispositifs électromécaniques hermétiques et dispositifs électroniques partiellement fermés (par exemple des dispositifs de diagnostic invasifs et non invasifs);
- b) des produits combinés (dont des produits combinés contenant des cellules viables):
- implants revêtus de substance pharmaceutique et/ou d'origine biologique (par exemple des stents enduits de médicament, des matériaux supports à base de protéines, des implants osseux avec facteurs de croissance, des stents enduits de médicament biodégradables),
 - pansements (par exemple des pansements imprégnés d'agents hémostatiques, de réparation tissulaire ou d'agents biologiques),
 - systèmes d'administration percutanée ou par injection (par exemple des patches interstitiels enduits d'agent pharmaceutique ou biologique),
 - des trousse contenant des composants biologiques ou pharmaceutiques (par exemple des matrices osseuses déminéralisées).

Pour de tels produits, une stratégie et des méthodes de gestion des risques peuvent être mises en œuvre pour identifier, évaluer et quantifier (estimer) les risques de contamination tout au long du cycle de vie du produit/procédé. Une surveillance de l'environnement de fabrication et des études microbiologiques peuvent être réalisées sur des étapes particulières du procédé, afin d'évaluer l'efficacité de la maîtrise de la contamination et la réduction des risques. La conception de la simulation de procédé peut alors être influencée par les résultats de l'analyse de risque. Si les résultats de la simulation de procédé sont acceptables, cela indique que le procédé aseptique permet de maîtriser la contamination, c'est-à-dire qu'aucune contamination microbiologique/microbienne extrinsèque n'a été introduite lors du procédé aseptique.

La présente partie de l'ISO 13408 doit être lue en parallèle à l'ISO 13408-1.

Dans la présente partie de l'ISO 13408, le texte qui complète l'ISO 13408-1 en apportant des exigences ou directives supplémentaires est précédé de la mention «Paragraphe ajouté».

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-7:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b507f6f/iso-13408-7-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b507f6f/iso-13408-7-2012>

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 7:

Procédés alternatifs pour les dispositifs médicaux et les produits de combinaison

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 13408 indique les exigences et recommandations concernant les approches alternatives des simulations de procédé pour la qualification du traitement aseptique des dispositifs médicaux et produits combinés qui ne peuvent subir une stérilisation finale et lorsque l'approche de l'ISO 13408-1 ne peut être appliquée.

La présente partie de l'ISO 13408 décrit de quelle manière l'évaluation des risques peut servir lors de l'élaboration d'un procédé aseptique afin de concevoir une étude de simulation de procédé pour dispositifs médicaux et produits combinés dans les cas où une simple substitution du produit par un milieu de culture lors du traitement aseptique n'est pas possible ou ne simulerait pas le véritable procédé aseptique.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application 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, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 1: Exigences générales*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 13408-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1

contamination extrinsèque

pénétration de matériau d'origine extérieure au cours du procédé de fabrication

NOTE Dans la présente partie, la contamination extrinsèque étudiée est celle par agents biologiques; par exemple des bactéries, moisissures, levures.

3.2

simulation de procédé

exercice simulant tout ou partie du procédé de fabrication afin de démontrer sa capacité à prévenir la contamination biologique

3.3

gestion des risques

application systématique de politiques, modes opératoires et pratiques de management de la qualité aux tâches d'analyse, d'évaluation et de maîtrise du risque

[ISO 14971:2007, définition 2.22]

3.4

produit de substitution

article comparable au véritable produit et conçu pour le représenter dans des simulations de procédé

4 Éléments du système qualité

L'ISO 13408-1:2008, Article 4, s'applique.

5 Définition d'un procédé aseptique

5.1 Généralités

L'ISO 13408-1:2008, 5.1, s'applique.

5.2 Gestion des risques

5.2.1 Généralités

L'ISO 13408-1:2008, 5.2.1, s'applique, avec les exigences supplémentaires suivantes.

- a) L'évaluation du risque doit tenir compte de toutes les étapes du procédé aseptique et déterminer si, aux fins de la simulation de procédé, le procédé aseptique doit être simulé dans son intégralité ou s'il doit être divisé en sous-procédés.

L'évaluation des risques ne doit pas servir d'excuse à la simulation de seulement quelques sous-procédés.

NOTE 1 Une simulation de procédé réussie prouve la capacité du procédé aseptique en question à donner un risque global résiduel de contamination microbiologique/microbienne acceptable.

NOTE 2 Il convient que la méthode d'évaluation du risque soit adaptée à l'étape en question de l'élaboration du procédé aseptique.

- b) Un processus d'évaluation exhaustive du risque peut ne pas être nécessaire à la conception de la simulation de procédé lorsque l'approche est aisément discernable. Les justifications des décisions prises doivent être documentées.

5.2.2 Identification des risques de contamination microbiologique

L'ISO 13408-1:2008, 5.2.2, s'applique.

5.2.3 Évaluation des risques de contamination

L'ISO 13408-1:2008, 5.2.3, s'applique.

5.2.4 Surveillance et détection de la contamination

L'ISO 13408-1:2008, 5.2.4, s'applique.

5.2.5 Prévention de la contamination

L'ISO 13408-1:2008, 5.2.5, s'applique.

Les exigences supplémentaires par rapport l'ISO 13408-1:2008, 5.2, relatif à la gestion des risques s'appliquent.

5.2.6 Utilisation de l'évaluation du risque lors de l'élaboration et de la qualification initiale du procédé aseptique avant la production commerciale

5.2.6.1 Un niveau d'acceptabilité du risque de contamination doit être défini. Une évaluation du risque doit être réalisée lors de l'élaboration du procédé aseptique. Les mesures de maîtrise du risque de contamination microbiologique/microbienne doivent être identifiées pour chaque étape du procédé aseptique.

5.2.6.2 L'estimation du risque de contamination doit être effectuée par des méthodes quantitatives et la vérification de l'efficacité des procédures de réduction du risque doit être déterminée. Des méthodes telles que la surveillance microbiologique et particulière du produit, du personnel et de l'environnement peuvent être utilisées.

NOTE Il est également possible d'employer une modélisation quantitative du risque.

5.2.6.3 Les résultats de l'évaluation du risque doivent être employés dans la conception de l'étude de simulation du procédé.

5.2.6.4 La gestion des risques doit être appliquée de façon itérative. Tandis que le procédé aseptique évolue et se modifie au cours de son élaboration, l'évaluation du risque doit être actualisée en conséquence.

5.2.7 Utilisation de l'évaluation du risque dans la simulation de procédé aseptique pour la validation du procédé de production commerciale

Une évaluation du risque doit servir à concevoir la simulation de procédé pour la validation du procédé aseptique commercial. L'évaluation du risque doit identifier les actions à incorporer dans la simulation de procédé et déterminer leur pertinence.

NOTE L'Annexe A fournit une application pratique d'une gestion des risques dans la conception d'une simulation de procédé pour une combinaison médicament/dispositif.

6 Environnement de fabrication

L'ISO 13408-1:2008, Article 6, s'applique.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

7 Équipement

L'ISO 13408-1:2008, Article 7, s'applique.

[ISO 13408-7:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b50786f/iso-13408-7-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/8af793e8-d701-4bc2-bc73-c4787b50786f/iso-13408-7-2012>

8 Personnel

L'ISO 13408-1:2008, Article 8, s'applique.

9 Fabrication du produit

L'ISO 13408-1:2008, Article 9, s'applique.

10 Simulation de procédé

10.1 Généralités

L'ISO 13408-1:2008, 10.1, s'applique.

10.2 Sélection et soutien de la culture du milieu

L'ISO 13408-1:2008, 10.2, s'applique.

10.3 Modes opératoires relatifs à la simulation

L'ISO 13408-1:2008, 10.3.1, s'applique, avec les exigences supplémentaires suivantes.

a) Considérations générales

L'approche de simulation de procédé pour un dispositif médical ou un produit combiné repose sur une connaissance précise de la définition de la totalité du procédé aseptique ainsi que de chacune de ses étapes et interventions, mais aussi sur l'utilisation des outils d'évaluation des risques, le cas échéant (voir 5.2.6 et 5.2.7). L'approche de simulation du procédé doit être incluse dans l'examen de procédé/conception pour la fabrication du produit.

b) Élaboration d'une stratégie de simulation de procédé

- 1) Pour les produits qui ne peuvent pas être validés par une approche conventionnelle de simulation de procédé conforme à l'ISO 13408-1, une stratégie de simulation de procédé doit être documentée.

NOTE Voir la Figure 1 pour un exemple d'élaboration d'une stratégie de simulation de procédé.

- 2) Si l'approche de simulation de procédé indiquée dans l'ISO 13408-1 n'est pas réalisable, la raison doit en être documentée, accompagnée des preuves de la prise en compte des éléments suivants lors de l'élaboration du produit et du procédé:

- l'emploi d'un milieu liquide stérile comme substitut du produit lors de la simulation de procédé, ou
- le contact direct avec le milieu à la fin du procédé, c'est-à-dire dans l'enceinte stérile avant la fermeture finale.

- 3) La totalité de la définition du procédé aseptique doit être incluse dans la stratégie de simulation de procédé. Si le procédé aseptique est divisé en sous-procédés pour les besoins de la simulation, la simulation de procédé doit, au total, comporter toutes les étapes du procédé aseptique.

- 4) L'évaluation des risques doit être partie intégrante du cycle de vie du procédé aseptique et doit servir à déterminer la stratégie de simulation de procédé tout au long du cycle de vie du produit/procédé.

- 5) Les options de simulation doivent être choisies et la stratégie de simulation de procédé pour la totalité du procédé doit être documentée.

c) Simulation de procédé sur tout le cycle de vie du produit

- 1) L'approche initiale de simulation de procédé doit être établie lors de l'élaboration du procédé aseptique et la première simulation doit être réalisée avant la fabrication du premier produit clinique utilisé sur un homme, afin de vérifier l'acceptabilité des conditions d'asepsie du procédé.

- 2) Tandis que le procédé aseptique change d'échelle et est amélioré pour les dernières étapes de la production clinique, l'approche de simulation de procédé doit être modifiée en conséquence pour tenir compte des changements.

NOTE Le procédé aseptique utilisé pour les premières productions cliniques est souvent manuel et/ou n'est ni optimisé ni à l'échelle pour une production commerciale.

- 3) Pour la production commerciale, une étude de simulation de procédé doit être conçue et réalisée dans le cadre de la validation de procédé.

- 4) Toute modification du procédé aseptique qui pourrait ajouter un risque doit entraîner une nouvelle étude de risque, une réduction du risque, ainsi qu'une réévaluation de la stratégie de simulation de procédé. Cette dernière doit impliquer une réévaluation des risques du procédé.

d) Sélection d'échantillons pour détermination de la contamination microbienne

1) Produit:

Chaque fois que possible, la contamination microbienne du produit doit être contrôlée. Les analyses sur le produit peuvent prendre plusieurs formes. Voir l'Annexe B pour plus de renseignements.

Si la conception du produit ne permet pas qu'il soit testé, avant d'envisager l'emploi d'un substitut, la possibilité de remanier le produit ou le procédé pour qu'il puisse être testé doit alors être considérée.

2) Produit de substitution:

Un produit de substitution ne peut représenter un produit que s'il constitue un défi au maintien de l'asepsie équivalent ou supérieur à celui présenté par le véritable produit. Les raisons pour lesquelles le produit ne permet pas les essais doivent être documentées et la justification du choix du produit de substitution pour les essais doit être donnée.

Un produit de substitution peut être employé dans les essais microbiologiques lorsque les caractéristiques du produit interdisent que les essais puissent être réalisés directement sur lui. Ces caractéristiques peuvent être:

- une taille trop grande ou une forme trop irrégulière (par exemple une pompe osmotique);
- des propriétés antimicrobiennes (par exemple une endoprothèse antibiotique);
- la rareté (par exemple un chondrocyte autologue);
- la possibilité d'interférences physiques avec la méthode d'essai (par exemple le produit qui se brise dans le milieu de culture en générant des particules qui puissent être confondues avec un développement microbien)

Le choix et la conception du produit de substitution doivent refléter autant que possible la conception du véritable produit. Le traitement du produit de substitution doit comprendre toutes les étapes et interventions du traitement aseptique de la fabrication du véritable produit. Voir l'Annexe B pour plus de renseignements.