
**Traitement aseptique des produits
de santé —**

**Partie 4:
Technologies de nettoyage sur place**

Aseptic processing of health care products —

Part 4: Clean-in-place technologies
iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13408-4:2005

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-4:2005](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2005

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

Version française parue en 2011

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
4.1 Généralités	2
4.2 Responsabilité de la direction	2
4.3 Contrôle de la conception	3
4.4 Instruments et systèmes de mesure	3
5 Caractérisation du processus et de l'équipement	3
5.1 Concepts généraux	3
5.2 Efficacité du NSP	4
5.3 Équipement	4
6 Caractérisation de l'agent de nettoyage	6
6.1 Sélection des agents de nettoyage	6
6.2 Qualité des agents de nettoyage	6
6.3 Sécurité et environnement	6
7 Processus NSP	6
7.1 Paramètres du processus	6
7.2 Contrôle des processus	7
7.3 Résidus des agents de nettoyage	9
8 Validation	9
8.1 Protocole de validation	9
8.2 Évaluation du processus NSP	9
8.3 Qualification de la conception	9
8.4 Qualification de l'installation.....	9
8.5 Qualification opérationnelle	10
8.6 Qualification des performances.....	10
8.7 Revue et approbation de la validation.....	11
8.8 Requalification.....	11
9 Surveillance et contrôle de routine	11
9.1 Contrôle du processus NSP	11
9.2 Procédures	11
9.3 Enregistrements du processus NSP	12
9.4 Contrôle des modifications	12
9.5 Maintenance et étalonnage.....	12
10 Formation du personnel	12
Annexe A (informative) Description des méthodes d'échantillonnage	13
Annexe B (informative) Exemples de calcul des critères d'acceptation	14
Bibliographie	15

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 13408-4 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*:

- iTeh STANDARD PREVIEW**
(standards.iteh.ai)
- <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>
- *Partie 1: Exigences générales*
 - *Partie 2: Filtration*
 - *Partie 3: Lyophilisation*
 - *Partie 4: Technologies de nettoyage sur place*
 - *Partie 5: Stérilisation sur place*
 - *Partie 6: Systèmes isolateurs*

Introduction

Au cours de l'élaboration de l'ISO 13408-1, il s'est avéré nécessaire de fournir des informations supplémentaires sur plusieurs points tels que la filtration, la lyophilisation et la stérilisation sur place, informations trop volumineuses pour figurer dans les annexes correspondantes.

La présente partie de l'ISO 13408 comporte des exigences et des directives à observer au cours du processus de nettoyage sur place. La présente partie de l'ISO 13408 a pour but de parvenir à une normalisation dans le domaine de la validation et du contrôle de routine des processus de nettoyage sur place, employés dans la fabrication des produits de santé.

Les processus de nettoyage sur place permettent de nettoyer certaines parties de l'équipement ou l'ensemble d'un système de traitement sans les démonter, ce qui limite les démontages et les raccordements dans des conditions de propreté. Par exemple, les cuves, les récipients, les canalisations des lyophilisateurs et d'autres équipements de traitement utilisés pour la fabrication peuvent être nettoyés sur place.

Le processus de nettoyage sur place est, dans la plupart des cas, suivi d'un processus de stérilisation sur place (décrit dans l'ISO 13408-5). Les méthodes de nettoyage sur place et de stérilisation sur place étant considérablement différentes quant à la technologie utilisée, le concept de traitement in situ est similaire.

Les considérations relatives à la conception de tous les systèmes sont essentielles à la correcte application des technologies de nettoyage sur place, de manière à obtenir le niveau de propreté souhaité de l'équipement de fabrication.

ISO 13408-4:2005
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-4:2005](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 4: Technologies de nettoyage sur place

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 13408 spécifie les exigences générales relatives au nettoyage sur place (NSP) appliqué aux surfaces de l'équipement utilisé pour la fabrication de produits de santé stériles et se trouvant en contact avec le produit en procédant à un traitement aseptique. Elle propose également des directives relatives à la qualification, à la validation, à l'exploitation et au contrôle.

La présente partie de l'ISO 13408 s'applique aux processus dans lesquels des agents nettoyants sont appliqués sur les surfaces internes de l'équipement qui peuvent être nettoyées sur place, et qui peuvent entrer en contact avec le produit.

La présente partie de l'ISO 13408 ne s'applique pas aux processus dans lesquels l'équipement est démonté et nettoyé dans une laveuse.

La présente partie de l'ISO 13408 ne remplace pas ni n'annule 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.

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, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 1: Exigences générales*

ISO/CEI 90003, *Ingénierie du logiciel — Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9001:2000 aux logiciels informatiques*

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

agent nettoyant

produit chimique organique ou inorganique (y compris l'eau, les détergents ou leur mélange) utilisé pour faciliter le processus de nettoyage des équipements

3.2

nettoyage sur place

NSP

méthode de nettoyage des surfaces internes des parties de l'équipement ou d'un système de traitement entier sans ou avec peu de démontage

NOTE Le nettoyage sur place inclut également l'élimination de l'agent nettoyant résiduel à un niveau acceptable défini en fonction de la nature du produit et de la tolérance de fabrication.

3.3

bras mort

emplacement qui, de par sa conception, ne permet pas une accessibilité suffisante de l'agent nettoyant

3.4

qualification de la conception

vérification documentée visant à confirmer que la spécification proposée pour l'installation, l'équipement ou le système est appropriée à l'usage prévu

3.5

fiche technique de sécurité des matériaux

document spécifiant les propriétés d'un matériau, ses effets dangereux potentiels pour l'homme et l'environnement, et les précautions nécessaires pour le manipuler et l'éliminer en toute sécurité

3.6

cas le plus contraignant pour le nettoyage

conditions de nettoyage les plus difficiles

EXEMPLES Les matériaux à éliminer, les types de surface à nettoyer, les paramètres de processus à respecter ou la/les position(s) à atteindre.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/002ecc89-6ad3-48cd-b9f3-3437b1c5b6cf/iso-13408-4-2005>

4 Éléments du système qualité

4.1 Généralités

4.1.1 Les exigences de l'ISO 13408-1 doivent s'appliquer.

4.1.2 Des procédures documentées pour chaque phase de mise au point, de validation, de surveillance et de contrôle de routine du processus NSP doivent être élaborées et appliquées.

4.1.3 Les documents requis par la présente partie de l'ISO 13408 doivent être revus et approuvés par le personnel désigné.

4.1.4 Des enregistrements des données de mise au point, de validation, de contrôle et de surveillance de routine doivent être conservés afin de fournir la preuve de la conformité aux exigences de la présente partie de l'ISO 13408.

4.2 Responsabilité de la direction

4.2.1 Les responsabilités et l'instance chargées de la mise en œuvre et de la mise en application des procédures décrites dans la présente partie de l'ISO 13408 doivent être spécifiées.

4.2.2 Si le respect des exigences de la présente partie de l'ISO 13408 relève d'organismes ayant des systèmes distincts de management de la qualité, les responsabilités et l'instance concernées de chaque partie doivent être spécifiées.

4.3 Contrôle de la conception

Les agents nettoyants, la méthode de nettoyage, les équipements permettant de procéder au nettoyage sur place et ceux pouvant faire l'objet d'un NSP doivent être caractérisés avec un plan documenté. À des étapes bien définies, des revues de conception doivent être planifiées, réalisées et consignées.

4.4 Instruments et systèmes de mesure

4.4.1 Un système documenté doit être spécifié pour l'étalonnage de tous les instruments ou de tous les systèmes de mesure.

4.4.2 L'exactitude de l'instrument de mesure et les tolérances doivent être justifiées au processus à mesurer.

5 Caractérisation du processus et de l'équipement

5.1 Concepts généraux

5.1.1 La spécification du processus NSP doit comporter les éléments suivants, sans s'y limiter:

- a) les propriétés physiques et chimiques du matériau à éliminer et la résistance de son adhérence à la surface de laquelle il doit être éliminé;
- b) les propriétés physiques et chimiques, ainsi que le mode d'action du/des agent(s) de nettoyage;
- c) la compatibilité de l'équipement avec l'agent ou les agents nettoyants et les conditions de traitement;
- d) la période de nettoyage préalable et les conditions avant le nettoyage;
- e) le nombre de passages (nettoyage en un seul passage et/ou nettoyage en plusieurs passages);
- f) la durée de remplissage et d'immersion avec les agents de nettoyage;
- g) l'agitation ou la pulvérisation des agents de nettoyage;
- h) l'élimination des agents de nettoyage;
- i) le séchage suite au nettoyage;
- j) le maintien de la propreté de l'équipement après le nettoyage;
- k) La durée et les conditions de maintien après le nettoyage.

5.1.2 Les agents de nettoyage doivent être livrés dans des quantités et des concentrations efficaces à toutes les parties du système.

5.1.3 Pour assurer l'efficacité du nettoyage sur place, tous les paramètres nécessaires au contrôle des conditions de nettoyage doivent être établis et documentés. Ces conditions doivent être maintenues et surveillées dans les limites spécifiées.

5.1.4 Si un grand système doit faire l'objet d'un nettoyage sur place en le divisant en plusieurs segments, il convient que ces segments se chevauchent afin de garantir le nettoyage suffisant et efficace de toutes les parties du système.

NOTE Bien que la totalité du système de traitement puisse être nettoyée en tant qu'entité unique dans le cadre du NSP, il peut s'avérer judicieux de diviser le système en plusieurs parties afin de simplifier les procédures de nettoyage.

5.1.5 Des successions complexes d'ouverture et de fermeture des valves dans les canalisations d'un système peuvent s'avérer nécessaires. En cas de commande manuelle de ces opérations, une documentation détaillée des diverses phases doit être établie. En cas d'automatisation, il convient de concevoir avec précaution et de valider les systèmes d'automatisation électronique.

5.2 Efficacité du NSP

5.2.1 Le niveau de propreté nécessaire doit être établi et documenté. La justification des paramètres de processus et des niveaux admis de substances résiduelles doit être incluse dans la documentation. Il ne doit rester aucun résidu susceptible de mettre en danger la sécurité du patient.

NOTE Les substances résiduelles peuvent inclure un produit précédent ou ses produits de décomposition et/ou des agents de nettoyage.

5.2.2 Les critères de propreté dépendent en partie de la nature du produit qui a été préalablement traité dans l'équipement à nettoyer en tenant compte de la puissance, de la toxicité, de la biocompatibilité, du pouvoir cancérigène, du pouvoir mutagène, du potentiel de sensibilisation des tissus si l'équipement n'est pas dédié, etc. S'il s'avère impossible d'éliminer efficacement un produit, il peut être nécessaire d'utiliser un équipement prévu à cet effet.

5.3 Équipement

5.3.1 Équipement à soumettre à un NSP

5.3.1.1 L'équipement doit être conçu et fabriqué pour garantir sa propreté, en tenant compte de la facilité de nettoyage en fonction des caractéristiques des produits à traiter. Les emplacements représentant le cas le plus contraignant pour le nettoyage doivent être limités par l'utilisation de surfaces lisses, étanches, sans rainure, continues et polies.

NOTE En général, les bras morts, les emplacements dont les canalisations contiennent des liquides stagnants, les épaulements de cuve, les surfaces internes irrégulières complexes (par exemple les interfaces de joints et les parties internes d'une pompe) peuvent être considérés comme étant des emplacements représentant le cas le plus contraignant pour le nettoyage.

5.3.1.2 À la conception, les éléments suivants doivent être pris en compte, sans s'y limiter:

- a) poli de surface intérieur de l'équipement;
- b) répartition des agents de nettoyage sur toutes les surfaces concernées (par exemple valves, raccordements, filtres complets);
- c) nécessité d'utiliser des équipements spéciaux (par exemple vaporisateurs), leur nombre, leur emplacement et leur couverture;
- d) absence de bras morts dans les systèmes de canalisations;
- e) facilité de drainage du système (par exemple la pente des canalisations pour garantir l'élimination complète du liquide restant dans le système);
- f) compatibilité des éléments constitutifs (par exemple canalisations, cuves, valves, buses, filtres, joints, capteurs) avec l'agent nettoyant et les conditions de processus sélectionnées;
- g) accès permettant de surveiller les conditions de nettoyage dans les emplacements concernés;
- h) protection de l'équipement nettoyé contre la recontamination.

5.3.1.3 La spécification de l'équipement doit inclure les éléments suivants, sans s'y limiter:

- a) la description physique de l'équipement, ainsi que de tous les accessoires nécessaires y compris les éléments constitutifs (comprenant les plans de récolement);
- b) les spécifications de l'agent nettoyant et les moyens de le fournir, y compris tous les additifs ou les précurseurs nécessaires;
- c) la description des instruments de surveillance et de contrôle du processus de nettoyage, y compris les caractéristiques des capteurs et leurs emplacements, indicateurs et enregistreurs;
- d) la description des éléments relatifs à la sécurité, y compris ceux destinés à la protection du personnel et de l'environnement;
- e) la description des exigences d'installation, le cas échéant;
- f) la preuve documentée que le logiciel utilisé pour contrôler et/ou surveiller le processus est élaboré conformément à un système qualité et qu'il répond aux objectifs de la conception;
- g) l'organigramme du processus mettant en évidence le plan de l'équipement de traitement à nettoyer, y compris les séquences successives des valves.

5.3.2 Équipement à utiliser pour le NSP

5.3.2.1 L'équipement doit être conçu et fabriqué de manière à effectuer et à contrôler efficacement le nettoyage sur place de l'équipement à nettoyer. Les principales fonctions à vérifier lors de la qualification doivent inclure, sans s'y limiter:

- a) la préparation et le stockage des agents nettoyants;
- b) l'introduction des agents nettoyants dans l'équipement à nettoyer de manière contrôlée et en toute sécurité;
- c) la répartition des agents nettoyants à l'intérieur de l'équipement à nettoyer;
- d) la maintenance de conditions de nettoyage efficaces à l'intérieur de l'équipement à nettoyer (pression de refoulement et température de refoulement).

5.3.2.2 La spécification de l'équipement doit inclure les éléments suivants, sans s'y limiter:

- a) la description physique de l'équipement, ainsi que de tous les accessoires nécessaires y compris les éléments constitutifs (comprenant les plans de récolement);
- b) les spécifications de l'agent nettoyant et les moyens de le fournir, y compris tous les additifs ou les précurseurs nécessaires;
- c) la description des instruments de surveillance, de contrôle et d'enregistrement du processus de nettoyage, y compris les caractéristiques des capteurs et leurs emplacements, indicateurs et enregistreurs;
- d) la description des éléments relatifs à la sécurité, y compris ceux destinés à la protection du personnel et de l'environnement;
- e) la description des exigences d'installation, le cas échéant;

NOTE Il peut s'agir, par exemple, de l'emplacement et de l'environnement dans lequel l'équipement doit être installé, et des services nécessaires au nettoyage sur place et à la zone dans laquelle le système de nettoyage sur place est installé.

- f) la preuve documentée que le logiciel utilisé pour contrôler et/ou surveiller le processus est élaboré conformément à un système qualité et qu'il répond aux objectifs de la conception.