
**Traitement aseptique des produits
de santé —**

**Partie 3:
Lyophilisation**

Aseptic processing of health care products —

Part 3: Lyophilization

**iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)**

[ISO 13408-3:2006](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006>



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 13408-3:2006](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2006

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	1
4.1 Généralités	1
4.2 Responsabilité de la direction	2
4.3 Contrôle de la conception	2
4.4 Instruments et/ou systèmes de mesure	2
5 Définition du produit	2
6 Définition du processus	2
7 Exigences d'utilisateur	3
7.1 Généralités	3
7.2 Caractérisation de l'équipement	3
7.3 Manipulation du produit	4
7.4 Surveillances microbiologique et particulière environnementale	4
7.5 Nettoyage et stérilisation	5
7.6 Système de filtres-évents	5
7.7 Essai d'étanchéité du lyophilisateur	5
8 Validation	6
8.1 Généralités	6
8.2 Qualification de la conception	6
8.3 Qualification de l'installation	6
8.4 Qualification opérationnelle	7
8.5 Qualification des performances	8
8.6 Validation du processus	8
8.7 Revue et approbation de la validation	9
9 Surveillance et contrôle de routine	9
9.1 Généralités	9
9.2 Formation de l'opérateur	10
9.3 Procédures normalisées	10
9.4 Requalification	10
9.5 Maintenance de l'équipement	10
9.6 Contrôle des modifications	10
Bibliographie.....	11

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 13408-3 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/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006>
- *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

La présente partie de l'ISO 13408 porte sur la lyophilisation, qui est un processus de séchage physico-chimique permettant d'éliminer les solvants des systèmes aqueux et non aqueux, principalement pour stabiliser le produit ou le matériau. Le terme «lyophilisation» est synonyme de «cryodessiccation». La lyophilisation consiste à porter un système aqueux à très basse température pour en éliminer les solvants, en premier lieu par sublimation (séchage primaire), puis par désorption (séchage secondaire), à un stade auquel plus aucune réaction chimique ni croissance biologique ne se produit. Le résultat donne un produit stable et bien formé censé disperser ou dissoudre rapidement tout en conservant, entre autres, son activité biologique. Étant donné qu'il s'agit souvent de la dernière étape d'un processus aseptique ayant un impact direct sur la sécurité, la qualité, l'identité, la puissance et la pureté d'un produit, la lyophilisation est une étape essentielle du traitement.

Le produit lyophilisé fini étant destiné à être stérile, le produit à sécher est un système aqueux qui a déjà été stérilisé. Par conséquent, toutes les activités qui peuvent avoir un impact sur la stérilité du produit ou du matériau doivent être considérées comme des extensions du traitement aseptique dudit produit ou matériau stérilisé. En général, la principale difficulté liée à la stérilité du produit ou du matériau pendant la lyophilisation consiste à empêcher toute contamination microbologique et particulaire entre l'opération de remplissage et la fin du processus de lyophilisation. La protection du produit ou du matériau contre la contamination microbologique dans la chambre est un souci permanent lié à l'équipement.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-3:2006](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13408-3:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2e51d220-f667-49fb-a22a-4ca956bd194c/iso-13408-3-2006>

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 3: Lyophilisation

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 13408 spécifie les exigences et donne les lignes directrices relatives à l'équipement, processus, programmes et procédures de contrôle et de validation de la lyophilisation en tant que processus aseptique. Elle n'aborde pas les questions liées aux objectifs physiques/chimiques d'un processus de lyophilisation.

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 9001, *Systèmes de management de la qualité — Exigences*

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

ISO 13408-4, *Traitement aseptique des produits de santé — Partie 4: Technologies de nettoyage sur place*

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

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

lyophilisation

processus de séchage physico-chimique permettant d'éliminer les solvants des systèmes aqueux et non aqueux, par sublimation et désorption

3.2

essai d'étanchéité

essai physique de l'aptitude à fournir un débit de fuite quantifiable dans les conditions d'essai reproductibles

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 doivent être élaborées et appliquées pour chaque phase de mise au point, de validation, de surveillance, de contrôle et de maintenance de routine du lyophilisateur.

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

Le lyophilisateur doit être conçu conformément à un plan documenté. À des étapes bien définies, des revues de conception doivent être planifiées, réalisées et consignées. Le logiciel de contrôle et/ou de surveillance doit être préparé selon un système qualité qui apporte des preuves documentées selon lesquelles le logiciel satisfait à sa spécification de conception.

4.4 Instruments et/ou systèmes de mesure

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

4.4.2 Des procédures doivent être spécifiées pour le contrôle de tous les instruments et/ou systèmes de mesure désignés comme n'étant pas conformes, ainsi que pour les actions correctives.

5 Définition du produit

5.1 Le produit à lyophiliser doit être défini et documenté. La spécification du processus doit inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- a) ses propriétés chimiques, physiques et pharmaceutiques, selon le cas;
- b) la configuration du conteneur et du système de fermeture.

5.2 Suite à l'application du processus de lyophilisation indiqué, il doit être démontré que le produit satisfait aux exigences spécifiées de sécurité, de qualité et de performance.

6 Définition du processus

6.1 Une spécification du processus de lyophilisation doit être documentée.

6.2 Le processus de lyophilisation applicable à un produit défini doit être établi. Le processus doit être développé afin de déterminer les paramètres de processus critiques.

6.3 Les paramètres du processus, ainsi que leurs tolérances, doivent être établis et documentés. Ils doivent comporter, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- a) les plages de températures et de pressions;
- b) les taux de congélation;
- c) la durée à une température et une pression données.

6.4 Au cours de tous les processus, les conditions obtenues doivent être surveillées, maintenues dans les tolérances spécifiées, puis consignées.

6.5 Si le produit doit être conditionné avant la lyophilisation, le conditionnement doit être défini et documenté dans le cadre du processus de lyophilisation.

6.6 Les étapes suivantes du processus de lyophilisation doivent être évaluées afin de déterminer la pertinence des durées maximales de maintien ou d'attente:

- a) entre le début du remplissage et le début du cycle de lyophilisation;
- b) entre la fin du cycle de lyophilisation et le début du déchargement (si les bouchons ne sont pas placés dans les conteneurs du produit à l'intérieur de l'équipement avant l'ouverture de la chambre du lyophilisateur);
- c) entre la stérilisation du lyophilisateur et le début du cycle de lyophilisation;
- d) entre la stérilisation et l'utilisation des ustensiles (plateaux, poches, dispositifs de positionnement, pinces, etc.).

6.7 Les spécifications de nettoyage sur place (NSP) et de stérilisation sur place doivent être documentées. L'ISO 13408-4 et l'ISO 13408-5 doivent s'appliquer.

7 Exigences d'utilisateur

7.1 Généralités

7.1.1 La documentation doit définir clairement et précisément les fonctions et les performances requises de l'équipement, sans tenir compte de la conception ou de la mise en œuvre de cette fonctionnalité. Elle doit être revue et approuvée par l'utilisateur.

7.1.2 L'application du produit/processus doit être développée avant la conception du lyophilisateur. Les paramètres/conditions du processus, ainsi que leurs tolérances, doivent être définis de sorte que l'utilisation du lyophilisateur et des équipements auxiliaires donne un produit sûr et fiable.

7.2 Caractérisation de l'équipement

7.2.1 Les spécifications de conception de l'équipement permettant de donner les processus requis dans les tolérances définies doivent être établies et documentées.

7.2.2 L'équipement doit être conçu, construit et placé de manière à faciliter le traitement aseptique, le nettoyage, la stérilisation et la lyophilisation. Pour le nettoyage sur place (NSP) et la stérilisation sur place, l'ISO 13408-4 et l'ISO 13408-5 doivent s'appliquer.

7.2.3 La conception doit tenir compte d'éléments tels que les surfaces intérieures et le milieu ambiant entre l'étape précédente du traitement et le chargement et déchargement, en accordant une attention particulière à la position de l'équipement, au personnel et aux zones de traitement critiques.