

ILNAS

Institut luxembourgeois de la normalisation
de l'accréditation, de la sécurité et qualité
des produits et services

ILNAS-EN 13824:2004

Stérilisation des dispositifs médicaux - Traitement aseptique des dispositifs médicaux liquides - Exigences

Sterilization of medical devices - Aseptic
processing of liquid medical devices -
Requirements

Sterilisation von Medizinprodukten -
Aseptische Herstellung flüssiger
Medizinprodukte - Anforderungen

11/2004



Avant-propos national

Cette Norme Européenne EN 13824:2004 a été adoptée comme Norme Luxembourgeoise ILNAS-EN 13824:2004.

Toute personne intéressée, membre d'une organisation basée au Luxembourg, peut participer gratuitement à l'élaboration de normes luxembourgeoises (ILNAS), européennes (CEN, CENELEC) et internationales (ISO, IEC) :

- Influencer et participer à la conception de normes
- Anticiper les développements futurs
- Participer aux réunions des comités techniques

<https://portail-qualite.public.lu/fr/normes-normalisation/participer-normalisation.html>

CETTE PUBLICATION EST PROTÉGÉE PAR LE DROIT D'AUTEUR

Aucun contenu de la présente publication ne peut être reproduit ou utilisé sous quelque forme ou par quelque procédé que ce soit - électronique, mécanique, photocopie ou par d'autres moyens sans autorisation préalable !

ICS 11.080.01

Version Française

Stérilisation des dispositifs médicaux - Traitement aseptique des dispositifs médicaux liquides - Exigences

Sterilisation von Medizinprodukten - Aseptische Herstellung
flüssiger Medizinprodukte - Anforderungen

Sterilization of medical devices - Aseptic processing of
liquid medical devices - Requirements

La présente Norme européenne a été adoptée par le CEN le 14 octobre 2004.

Les membres du CEN sont tenus de se soumettre au Règlement Intérieur du CEN/CENELEC, qui définit les conditions dans lesquelles doit être attribué, sans modification, le statut de norme nationale à la Norme européenne. Les listes mises à jour et les références bibliographiques relatives à ces normes nationales peuvent être obtenues auprès du Centre de Gestion ou auprès des membres du CEN.

La présente Norme européenne existe en trois versions officielles (allemand, anglais, français). Une version dans une autre langue faite par traduction sous la responsabilité d'un membre du CEN dans sa langue nationale et notifiée au Centre de Gestion, a le même statut que les versions officielles.

Les membres du CEN sont les organismes nationaux de normalisation des pays suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Lettonie, Lituanie, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse.



COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION
EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION

Centre de Gestion: rue de Stassart, 36 B-1050 Bruxelles

Sommaire

Page

Avant-propos.....	4
Introduction	5
1 Domaine d'application.....	6
2 Références normatives.....	6
3 Termes et définitions.....	7
4 Systèmes de management de la qualité	10
5 Personnel	11
5.1 Management du personnel	11
5.2 Formation pour la qualification de la ZTA.....	11
5.3 Conditions sanitaires générales des employés.....	13
5.4 Surveillance du personnel.....	13
5.5 Vêtements de travail.....	13
5.5.1 Formation relative aux vêtements de travail.....	13
5.5.2 Exigences relatives aux vêtements de travail.....	13
5.5.3 Contrôle du personnel en tenue de travail.....	14
6 Locaux.....	14
7 Milieu utilisé pour le procédé	14
7.1 Eau	14
7.1.1 Eau potable	14
7.1.2 Eau potable traitée.....	14
7.1.3 Eau purifiée	15
7.1.4 Eau Pour Préparations Injectables (EPPI).....	15
7.2 Autres milieux	16
7.2.1 Installations de vide	16
7.2.2 Gaz	16
7.2.3 Vapeur propre.....	16
8 Qualification du matériel et des installations et validation du procédé	17
8.1 Généralités.....	17
8.2 Requalification et revalidation.....	17
9 Procédés	17
9.1 Nettoyage et désinfection de la ZTA	17
9.1.1 Désinfectants et agents de nettoyage	17
9.1.2 Validation des modes opératoires de désinfection.....	18
9.1.3 Surveillance de l'efficacité du nettoyage et de la désinfection	18
9.2 Biocharge	18
9.3 Endotoxines.....	19
9.4 Stérilisation, assemblage et utilisation du matériel et des ustensiles de remplissage	19
9.5 Nettoyage sur place.....	20
9.6 Stérilisation sur place à la vapeur	20
9.7 Fourniture à la ligne de remplissage de composants de conteneurs et de produit stérilisés... 21	21
9.8 Filtration stérilisante.....	21
9.8.1 Évaluation de la taille des pores.....	21
9.8.2 Filtration de liquide.....	21
9.8.3 Filtration de gaz.....	22
9.9 Suspensions produites de façon aseptique	23
9.10 Procédé de remplissage : interventions, rejets	23
9.11 Lyophilisation.....	23

9.12	Étanchéité et conditionnement final	23
10	Surveillance de l'environnement et contrôles.....	24
10.1	Programme de surveillance particulière	24
10.2	Programme de surveillance microbiologique	24
10.2.1	Généralités	24
10.2.2	Niveaux d'alerte et d'action	24
10.2.3	Examen des données.....	25
10.3	Analyse des tendances de la surveillance de l'environnement.....	25
10.4	Enquêtes et rapports	25
10.4.1	Plans d'action d'enquêtes	25
10.4.2	Essais d'enquêtes.....	25
10.4.3	Rapport d'enquêtes	25
11	<i>Media fill</i> (essais de simulation de procédé).....	26
12	Essais de stérilité sur le produit fini	26
12.1	Généralités	26
12.2	Recherche de positifs lors des essais de stérilité.....	26
12.3	Plans d'échantillonnage	26
13	Libération du produit.....	26
	Annexe A (normative) Salles propres conventionnelles.....	28
	Annexe B (normative) Technologie des isolateurs	33
	Annexe C (informative) Suspensions préparées de façon aseptique.....	41
	Annexe D (normative) Lyophilisation.....	42
	Annexe E (normative) <i>Media fill</i> (essais de simulation du procédé).....	46
	Annexe F (informative) Calcul du taux de contamination pour un nombre donné d'unités remplies de milieu de culture	55
	Annexe ZA (informative) Articles de cette Norme Européenne concernant les exigences essentielles ou les autres dispositions de la Directive du Conseil 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs	58
	Annexe ZB (informative) Articles de cette Norme Européenne concernant les exigences essentielles ou d'autres dispositions de la Directive du Conseil 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux	59
	Bibliographie	60

Avant-propos

Le présent document (EN 13824:2004) a été élaboré par le Comité Technique CEN/TC 204 "Stérilisation des dispositifs médicaux", dont le secrétariat est tenu par BSI.

Cette Norme européenne devra recevoir le statut de Norme nationale, soit par publication d'un texte identique, soit par entérinement, au plus tard en **mai 2005**, et toutes les Normes nationales en contradiction devront être retirées au plus tard en **mai 2005**.

Le présent document a été élaboré dans le cadre d'un mandat donné au CEN par la Commission Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange et vient à l'appui des exigences essentielles **de la (de) Directive(s) UE**.

Pour la relation avec **la (les) Directive(s) UE**, voir les Annexes **ZA et ZB**, informative, qui fait partie intégrante du présent document.

Selon le Règlement Intérieur du CEN/CENELEC, les instituts de normalisation nationaux des pays suivants sont tenus de mettre cette Norme européenne en application : Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse.

Introduction

Les dispositifs médicaux étiquetés « stériles » doivent être préparés à l'aide de méthodes appropriées et validées. Le CENTC 204 a élaboré des normes relatives à la stérilisation finale de dispositifs médicaux par irradiation (EN 552), par chaleur humide (EN 554), par stérilisants chimiques liquides (EN ISO 14160) et oxyde d'éthylène (EN 550). Lorsqu'un dispositif médical est destiné à être stérile et ne peut être soumis à une stérilisation finale, le traitement aseptique constitue une méthode alternative.

Le traitement aseptique requiert l'application de procédés de stérilisation validés pour tous les éléments d'un matériel qui sont en contact direct avec le produit traité de manière aseptique, préalablement à l'utilisation de ce matériel. Ce traitement est également nécessaire pour les composants de conteneurs. Le matériel et les conteneurs stérilisés sont ensuite assemblés suivant un mode opératoire qui maintient leur stérilité. Le produit est traité dans un environnement contrôlé où les niveaux microbiens et particulaires sont maintenus à des niveaux définis et où l'intervention humaine est réduite le plus possible.

La stérilisation est une discipline rigoureuse et exigeante. Les fabricants requièrent des systèmes validés, un personnel suffisamment qualifié, des environnements contrôlés et des procédés systématiques bien documentés afin d'obtenir un produit fini stérile. L'application de cette exigence au traitement aseptique est présentée ci-après.

Alors que la stérilisation finale implique l'utilisation d'un procédé dont la létalité est connue, le fait que l'état stérile a bien été obtenu avec le traitement aseptique ne peut être que supposé puisque les installations, le matériel et les personnes sont tous des facteurs associés au procédé et à sa maîtrise. Les principaux éléments à prendre en considération dans un traitement aseptique sont les suivants :

- a) le personnel ;
- b) l'implantation et les spécifications relatives aux bâtiments, au matériel et aux installations ;
- c) les programmes de surveillance de l'environnement particulaire et microbien ;
- d) le fonctionnement correct des circuits validés d'eau, de vapeur, d'air et de ceux des autres gaz de qualité appropriée ;
- e) la description des modes opératoires et les modes opératoires relatifs aux opérations de fabrication y compris ceux qui concernent les personnes, les matériaux, la circulation de matériel, la préparation de la solution et les critères d'acceptation associés ;
- f) la validation et le contrôle de routine des procédés de nettoyage, de stérilisation et de désinfection ;
- g) les méthodes de validation et les exigences de données concernant les *media fill*, les conteneurs/les systèmes de fermeture ; et
- h) les méthodes utilisées pour les critères d'acceptation, des bilans de recherche et des décisions d'autorisation/de rejet.

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences relatives à la conception et au fonctionnement des installations de traitement aseptique et à la validation et au contrôle de routine des procédés aseptiques en vue de la préparation de dispositifs médicaux liquides stériles. Elle ne s'applique pas aux produits pharmaceutiques pour lesquels les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication appropriées s'appliquent.

NOTE De nombreux principes spécifiés dans cette Norme peuvent être appliqués à certains dispositifs médicaux solides traités dans des conditions d'asepsie.

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).

EN 980, *Symboles graphiques utilisés pour l'étiquetage des dispositifs médicaux.*

EN 1174-1, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Estimation de la population de micro-organismes sur un produit — Partie 1 : Exigences.*

EN 1174-2, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Estimation de la population de micro-organismes sur un produit — Partie 2 : Lignes directrices.*

EN 1174-3, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Estimation de la population de micro-organismes sur un produit — Partie 3 : Lignes directrices concernant les méthodes de validation des techniques microbiologiques.*

EN 1822-1:1998, *Filtres à air à très haute efficacité et filtres à air à très faible pénétration (HEPA et ULPA) — Partie 1 : Classification, essais de performance et marquage.*

EN 1822-2:1998, *Filtres à air à très haute efficacité et filtres à air à très faible pénétration (HEPA et ULPA) — Partie 2 : Production d'aérosol, équipement de mesure et statistiques de comptage de particules.*

EN ISO 14644-1:1999, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1 : Classification de la propreté de l'air (ISO 14644-1:1999).*

EN ISO 14644-2:2000, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 2 : Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000).*

prEN ISO 14644-3:2002, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 3 : Métrologie et méthodes d'essai (ISO 14644-3:2002).*

EN ISO 14644-4:2001, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement (ISO 14644-4:2001).*

prEN ISO 14644-7:2001, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 7 : Enceintes séparatives (postes à air propre, boîtes à gants, isoleurs, mini-environnements) (ISO 14644-7:2004).*

Pharmacopée européenne : monographies relatives à l'eau purifiée et à l'eau pour préparations injectables. Direction européenne de la Qualité du Médicament, Strasbourg.

Pharmacopée européenne : essais de stérilité. Direction européenne de la Qualité du Médicament, Strasbourg.

Réglementation de l'Union européenne relative aux médicaments, Volume 4, Guide des bonnes pratiques de fabrication, Commission des Communautés européennes, Bruxelles/Luxembourg (édition actuelle disponible sur le site Internet <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html>).

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

3.1

niveau d'action (surveillance de l'environnement)

niveau microbien ou particulaire établi requérant un suivi immédiat et une action corrective lorsqu'il est dépassé

3.2

niveau d'action (*media fill*)

nombre d'unités de *media fill* positives exigeant la recherche immédiate de la cause et une action corrective

3.3

niveau d'alerte (surveillance de l'environnement)

niveau microbien ou particulaire établi, constituant un avertissement précoce de dérive potentielle par rapport aux conditions normales de fonctionnement, qui ne justifie pas nécessairement une action corrective définitive mais qui peut requérir un suivi

3.4

niveau d'alerte (*media fill*)

nombre d'unités de *media fill* positives qui, lorsqu'il est dépassé, exige la recherche immédiate de la cause mais qui ne justifie pas nécessairement une action corrective définitive

3.5

remplissage aseptique

étape d'un traitement aseptique où un produit ou une solution pré-stérilisé(e) par passage au travers d'un filtre stérilisant est rempli(e) et/ou conditionné(e) dans des conteneurs stériles qui sont ensuite fermés

3.6

ligne de remplissage aseptique

structure ou dispositif de fabrication où les conteneurs sont remplis de manière aseptique de dispositifs médicaux liquides

3.7

traitement aseptique

réalisation du remplissage aseptique de conteneurs et de dispositifs, ou leurs composants, dans un environnement contrôlé dans lequel l'alimentation en air, les matériaux, le matériel et le personnel sont sous contrôle afin de maîtriser la contamination microbienne et particulaire et de la maintenir à des niveaux acceptables

NOTE Le traitement aseptique peut inclure la préparation du mélange, la filtration et le remplissage de conteneurs pré-stérilisés.

3.8

zone de traitement aseptique (ZTA)

environnement contrôlé, dédié au remplissage aseptique de dispositifs médicaux liquides en conteneurs dans lesquels l'alimentation en air, les matériaux, le matériel et le personnel sont sous contrôle afin de réduire le plus possible/d'éliminer tout risque potentiel de contamination microbienne et particulaire et de la maintenir à des niveaux prédéterminés

3.9

lot

quantité définie de matériau de départ, de matériau d'emballage ou de produit ayant été soumis à un procédé ou à une série de procédés de sorte que l'on peut s'attendre à une homogénéité