



Cours Master Pharmacotechnie Industrielle & Cosmétologie  
Année: 2021-2022

# Filtration

**Pr Ag. Alain N'GUESSAN**

*Pharmacotechnie industrielle*

*Affaires réglementaires*

[nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci](mailto:nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci)

Département de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation Université Félix Houphouët Boigny  
Côte d'Ivoire



# OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

1. Expliquer les différents mécanismes de la filtration
2. Mettre en œuvre les méthodes de caractérisation des filtres
3. Identifier les différents types de filtres
4. Réaliser les contrôles d'intégrité des filtres
5. Valider le process de la filtration

# PLAN DU COURS

## INTRODUCTION

- I. Principe et technique de filtration
- II. Mécanismes de rétention
- III. Caractérisation des performances des filtres
- IV. Filtration particulaire
- V. Filtration microbienne
- VI. Contrôle d'intégrité
- VII. Normes et recommandations liées à la filtration
- VIII. Configuration des systèmes de filtration
- IX. Mise en œuvre

## CONCLUSION

# INTRODUCTION

# Historique

- **Ernst Büchner (1860) :**

- Invention de l'entonnoir Büchner

- **Poiseuille (1884) :**

- Théorie sur la relation entre le débit et la viscosité d'un fluide

- **W. BECKLEY (1918) :**

- Mise au point de filtres chimiques

- **Filtration :**

- Opération très utilisée en Pharmacie
- Grande évolution depuis des décennies
- Découverte de très nombreux matériaux filtrants

- **Industrie pharmaceutique :**

- Exigence de qualité élevée
- Nécessité d'utiliser des MP de plus en plus propres
- Procédures de validation très strictes de la filtration

# Intérêts

## Intérêts technologiques

- Opération pharmaceutique indispensable dans la fabrication des solutions
- Méthode d'extraction d'un liquide contenu dans un solide
- Filtration stérilisante des médicaments thermolabiles
- Filtration de l'air des zones à atmosphère contrôlée (ZAC)

# Intérêts thérapeutiques

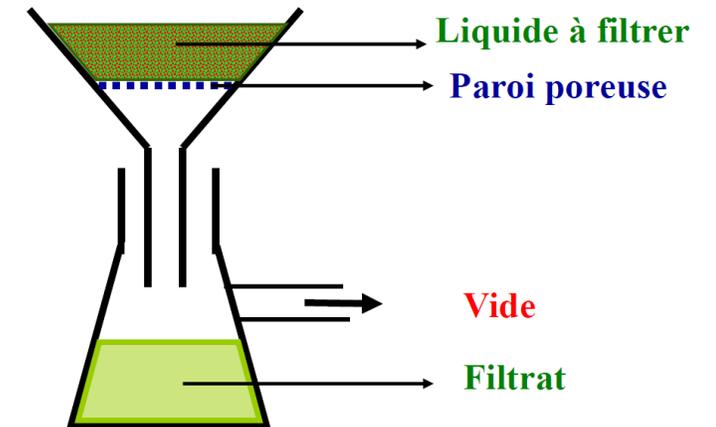
- Formes liquides : Biodisponibilité élevée, Effets rapides
- Purification de l'eau de consommation
- Extraction des PA d'origine biologique
- Concentration de solutions macromoléculaires :
  - **Protéines, Enzymes, Polysaccharides**

# **I. PRINCIPE ET TECHNIQUES DE FILTRATION**

# I.1 Définition

## Filtration

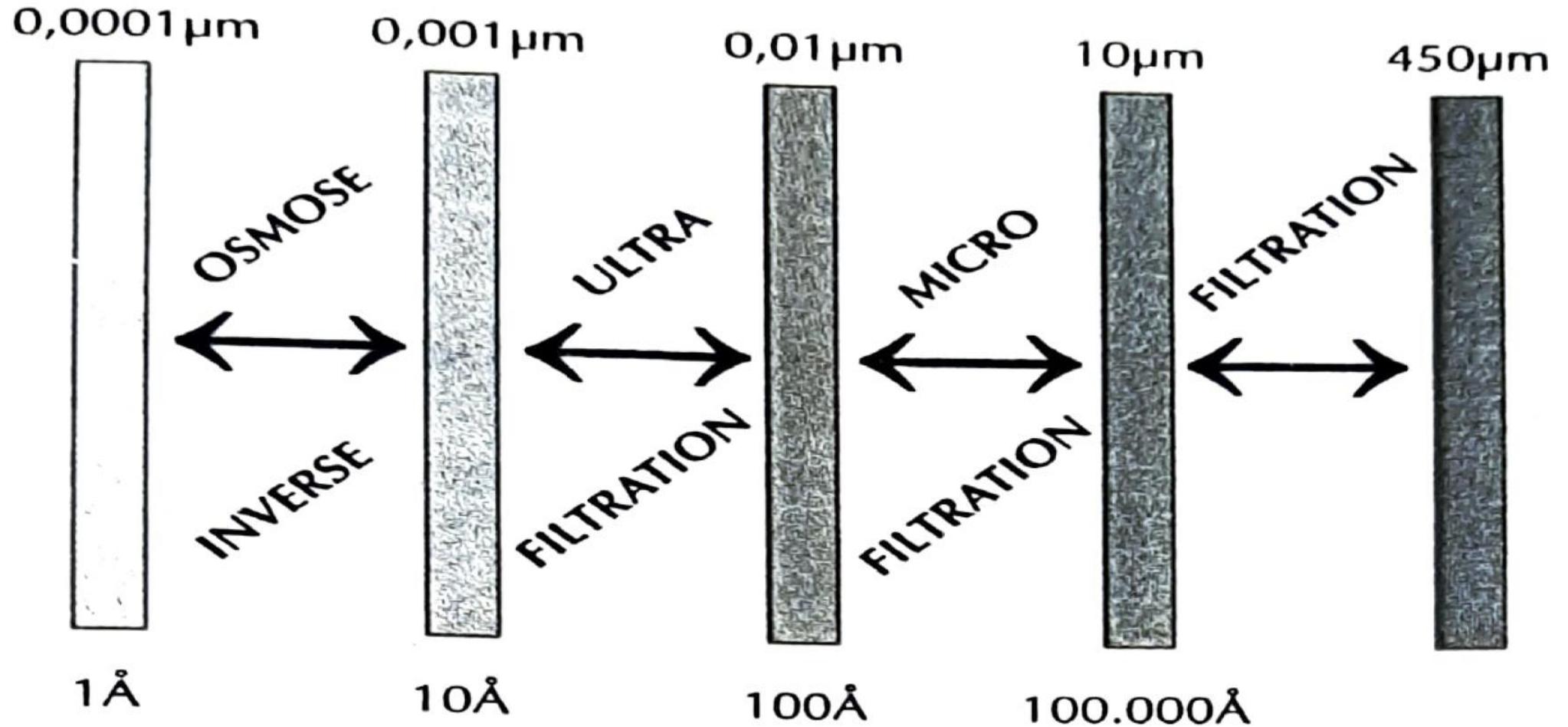
- Opération qui a pour but de séparer des particules ou des micro-organismes d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux
- On obtient un **filtrat** ou un **résidu**



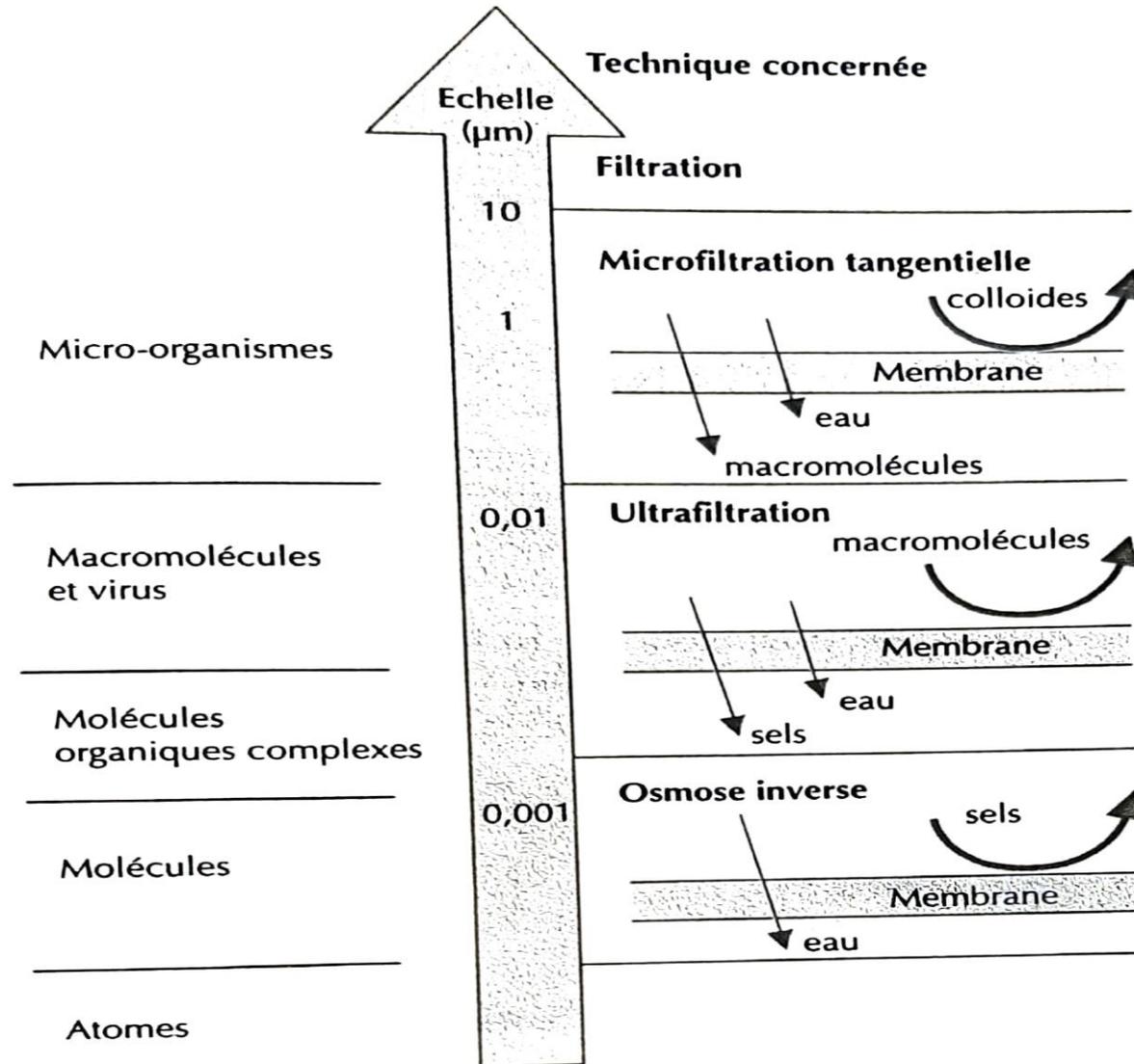
## I.2 Classification

- Fonction de la taille des particules à séparer :
  - Filtration clarifiante : Taille  $> 450 \mu\text{m}$
  - **Microfiltration : Taille = 0,01 à 10  $\mu\text{m}$  (+++)**
  - Ultrafiltration : Taille = 0,001 à 0,01  $\mu\text{m}$
  - Osmose inverse : Taille = 0,0001 à 0,001  $\mu\text{m}$

# Différentes méthodes de filtration

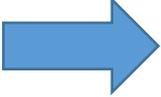


# Classification des techniques membranaires



# Ultrafiltration : 3 Objectifs

- **Concentration de solutions macromoléculaires :**

 **Protéines, Enzymes, Polysaccharides**

- **Rétention de macro solutés plus ou moins nocifs :**

- Purification des liquides utilisés en Pharmacie

- Elimination des subst pyrogènes dans l'eau

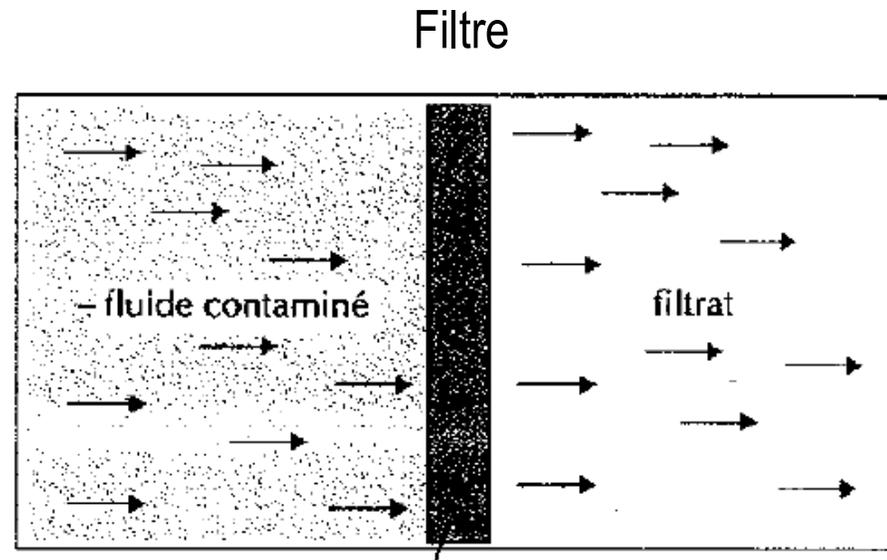
- **Fractionnement par rétention de petits solutés :**
  - Récupération de protéines à partir de lactosérum
  - Récupération de subst huileuses en émulsion dans l'eau

## I.3 Principe

- Consiste à séparer 2 phases liquide et solide à l'aide d'un réseau poreux soit par :
  - **Filtration frontale (+++)** : Filtration et microfiltration
  - **Filtration tangentielle** : Ultrafiltration et Osmose inverse

- **Filtration frontale +++**

- L'ensemble du fluide traverse le milieu filtrant



Filtration frontale

## ■ Filtration frontale :

- Exige une porosité maximale du filtre
- Avec des pores de taille contrôlée
- Milieux filtrants performants : Porosité 80 à 85%

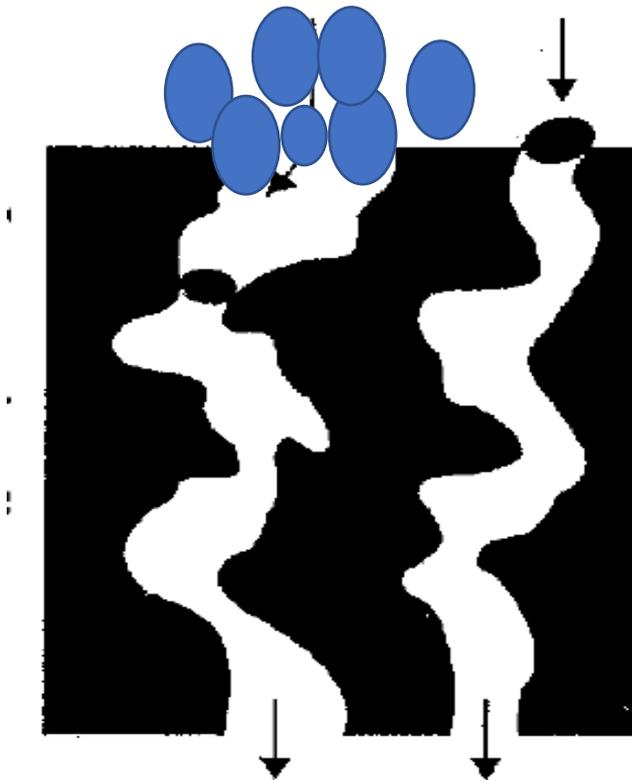
$$\text{Porosité (\%)} = \frac{\text{Volume de vide (pores)}}{\text{Volume total du milieu filtrant}}$$

- Relation très étroite entre la porosité et la perte de charge initiale et la capacité de rétention du filtre
- Nécessité d'avoir un milieu filtrant stable :
  - Relation entre la stabilité du milieu filtrant et la rétention définitive des contaminants dans la structure poreuse

- **Rétention peut se mesurer par des tests d'efficacité :**
  - Relarguer un minimum de substances extractibles
  - Présenter une adsorption minimum de la matière active
- **Risque de colmatage de la structure poreuse du filtre :**
  - Rétention des particules selon la taille des pores
  - Colmatage est lié à la pression différentielle (P) de part et d'autre du filtre et du piégeage des contaminants
    - ➔ **Ralentissement progressif du débit de la filtration**

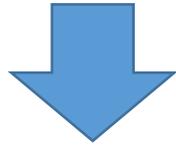
# Colmatage du filtre : Bouchage des pores

Accumulation des particules solides sur le filtre



- **Pour éviter le colmatage :**

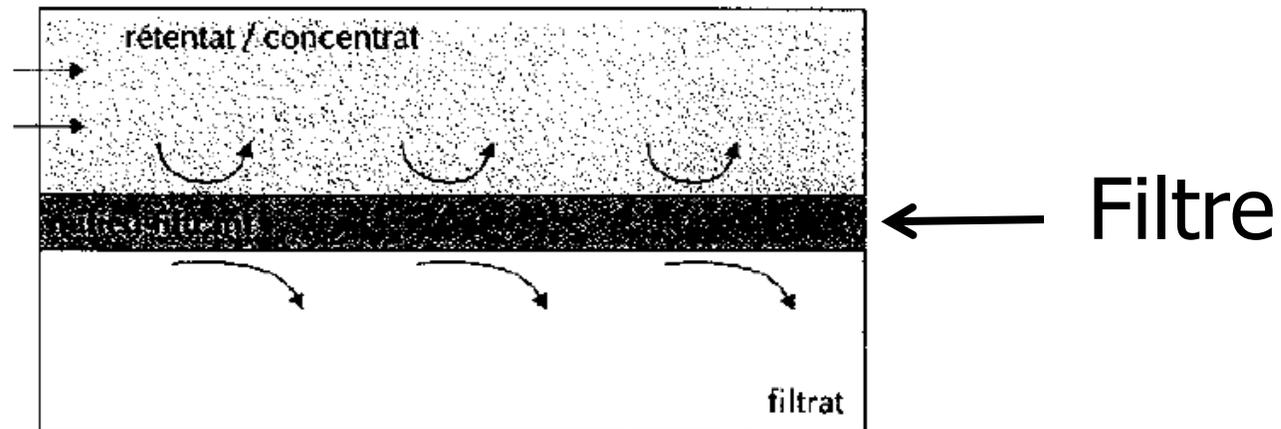
- Prévoir une surface filtrante suffisamment importante
- Prévoir des préfiltres ou des adjuvants de filtration



**Permet d'avoir un bon rendement de filtration !!!**

- **Filtration tangentielle :**

- Le fluide passe sur une face du milieu filtrant qui ne se laisse traverser que par une partie du fluide



*Schématisation de la filtration tangentielle*

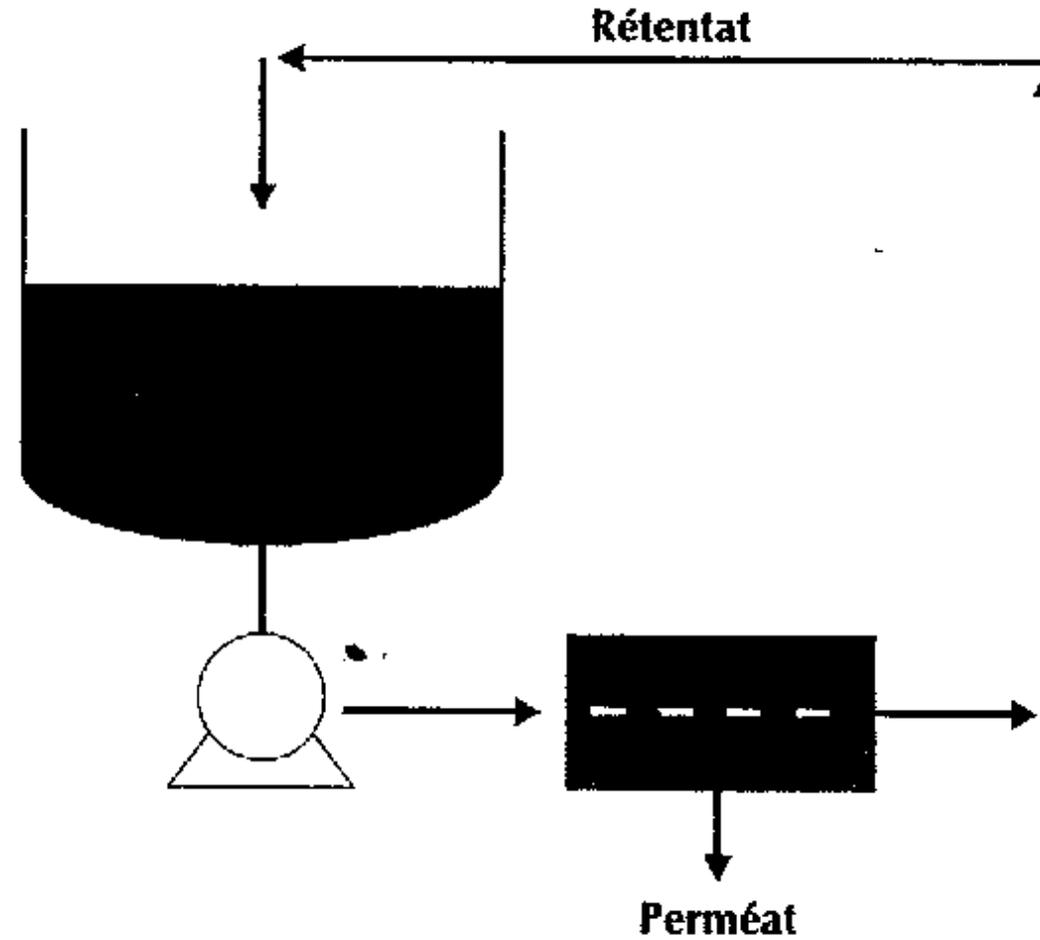
## ■ **Microfiltration tangentielle :**

- Permet de filtrer une solution chargée en particules
- Permet de concentrer cette même solution
- D'extraire un filtrat débarrassé de ses particules en susp

## ■ **Filtration tangentielle :**

- Permet de récupérer :
  - ✓ Le Marc = Retentât = Concentrât
  - ✓ Le Filtrat = Perméat

# Filtration tangentielle



*Schématisation d'une installation de filtration tangentielle*

## I.4 Contaminants

- Substances insolubles retenues par le filtre : Particules,  $\mu\text{org}$
- **Particules :**
  - Sable, Matières minérales, Boues, Matières organiques
  - Matières végétales : Algues, Moisissures, Champignons
- **Micro-organismes :** Bactéries, Levures, Mycoplasmes, Virus

# **II. MÉCANISMES DE RÉTENTION**

# Mécanismes différents selon le fluide :

- **Liquide :**

- Interception
- Rétention

- **Gaz :**

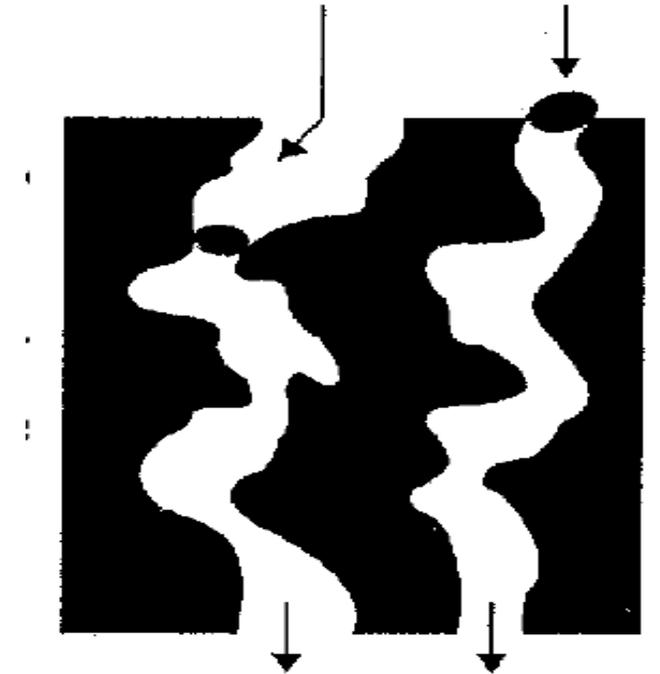
- Interception directe, Attraction électrostatique
- Impact inertiel, Diffusion

## II.1 Dans les liquides

- **Mécanismes d'interception :**
  - Interception directe
  - Impact inertiel
- **Mécanisme de rétention :**
  - Exclusion de taille
  - Adsorption

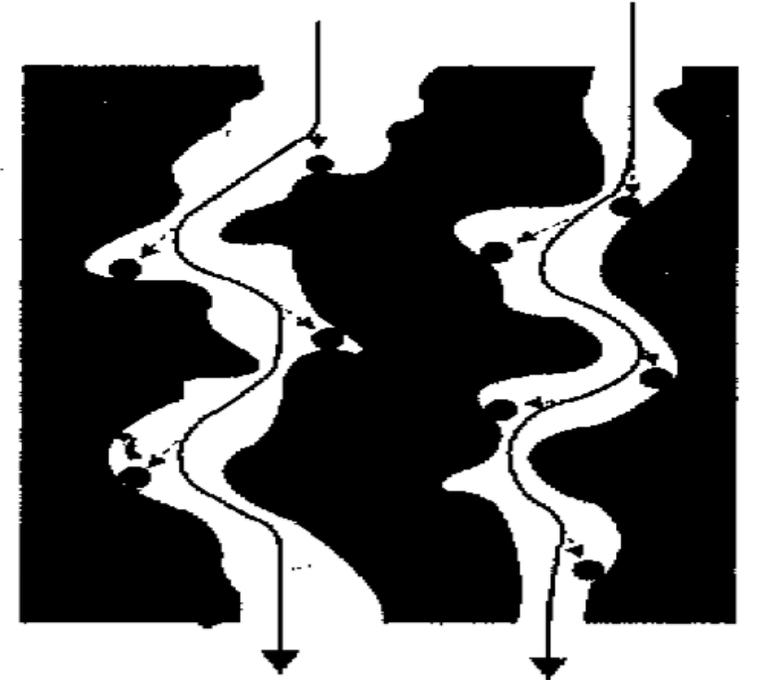
## II.1.1 Mécanismes d'interception

- **Interception directe :**
  - Mécanisme de type tamisage
  - Interception des particules dont la taille est supérieure à celles des pores du réseau



## ▪ Impact inertiel

Permet la rétention de particules plus petits que la taille des pores du filtre en les piégeant à l'intérieur de la membrane par inertie



## II.1.2 Mécanisme de rétention

- **Exclusion de taille**

- Rétention mécanique ou par tamisage de contaminants de taille supérieure à la taille des pores
- Mais... Des contaminants fibreux, petits ou déformables peuvent ne pas être retenus par le filtre

## ■ **Adsorption :**

- Rétention des particules de taille inférieure à la taille des pores par des forces d'adsorption :

 Forces de VAN Der WAALS, Forces électrostatiques

- Charge électrique des particules opposée à celle du filtre
- Forces d'adsorption = Potentiel ZETA positif

- **Paramètres influençant l'adsorption :**

- pH

- Force ionique

- Tensioactifs

- T°

## II.2 Dans les gaz

- Interception directe
- Attraction électrostatique
- Impact inertiel
- Diffusion

## II.2.1 Interception directe

- Rétention mécanique
- Interception de la particule par le pore dont la taille est inférieure ou égale à celle de la particule

## II.2.2 Attraction électrostatique

- Rétention de la particule selon la nature de celle-ci et du filtre

## II.2.3 Impact inertiel

- Impaction de la particule en profondeur du réseau filtrant
- Impaction liée à la masse et à la vitesse de la particule

## II.2.4 Diffusion

- Particules en suspension dans le gaz sont soumises à un mouvement brownien
- Ce mouvement augmente la taille apparente des particules
  - ➔ Environ 10 fois la taille de la particule

- Donc des particules plus petites que les pores seront retenues ou adsorbées sur la paroi du filtre
- **Mouvement brownien est très atténué dans les liquides**

# **III. CARACTÉRISATION DES PERFORMANCES DES FILTRES**

- **Performances des filtres :**

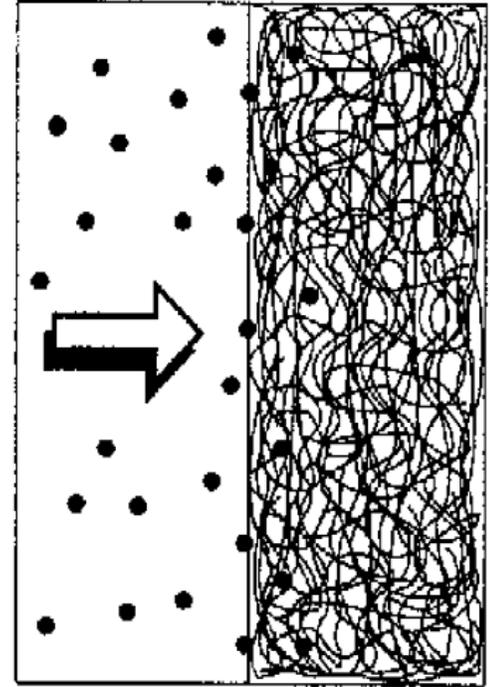
- Pouvoir de séparation

- Efficacité nominale

- Efficacité absolue

## III.1 Pouvoir de séparation

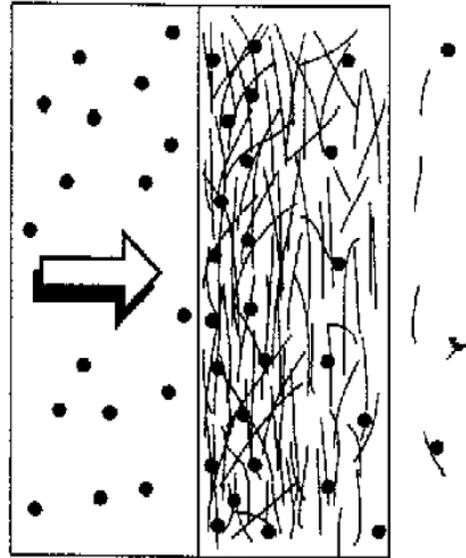
- **Bonne capacité de rétention du filtre :**
  - Si répartition contrôlée des pores du filtre
  - Si bonne stabilité de la structure du filtre



*Filtre stable*

- **Mauvaise rétention des particules :**

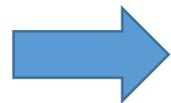
- Si la structure des pores n'est pas stable
- Elargissement des pores sous l'effet de la pression



*Filtre non stable*  
Mars 2022

## ■ **Choix d'un filtre :**

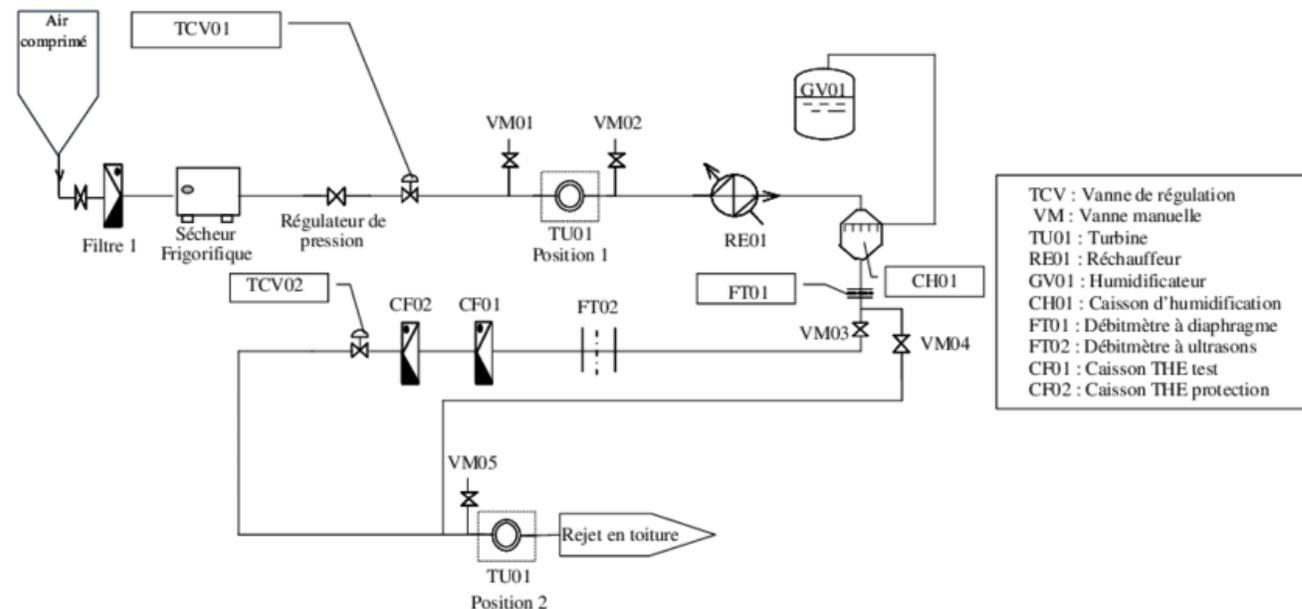
- Permet de sélectionner le filtre le plus efficace et le plus économique pour une application donnée
- Nécessité de définir le pouvoir de séparation du filtre
- S'effectue par une étude des performances du filtre :

 **Test du banc d'essai normalisé**

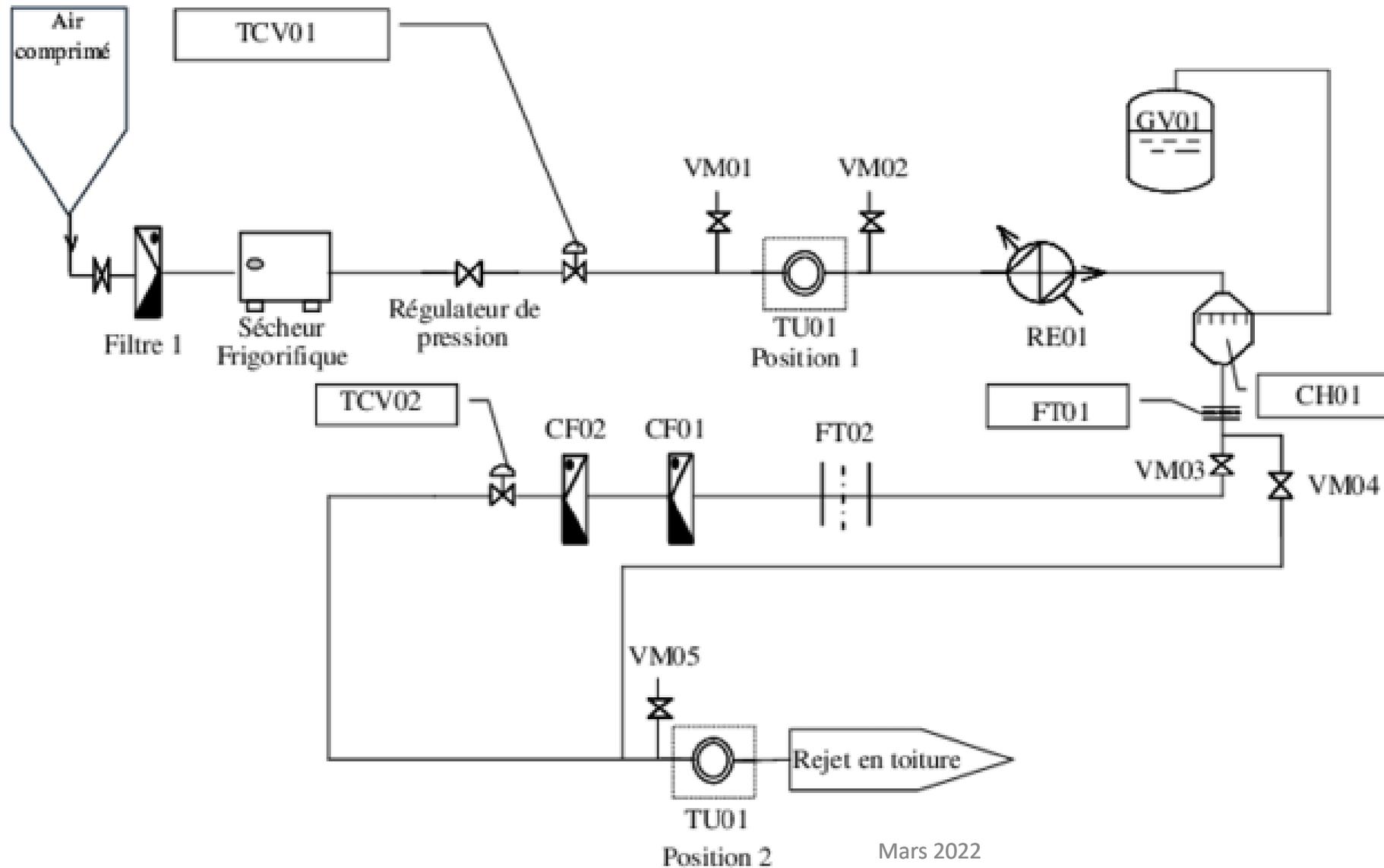
## ■ Test du Banc d'essai normalisé :

- Permet de déterminer le rapport ( $\beta$ )
- Caractérise la rétention et le passage de particules calibrées

calibrées



# Test du Banc d'essai normalisé



- TCV : Vanne de régulation
- VM : Vanne manuelle
- TU01 : Turbine
- RE01 : Réchauffeur
- GV01 : Humidificateur
- CH01 : Caisson d'humidification
- FT01 : Débitmètre à diaphragme
- FT02 : Débitmètre à ultrasons
- CF01 : Caisson THE test
- CF02 : Caisson THE protection

## III.2 Efficacité nominale

- C'est le % de rétention en quantité de particules
- C'est une valeur arbitraire en  $\mu\text{m}$
- Attribuée par le fabricant du filtre

## III.3 Efficacité absolue

- C'est le diamètre de la plus grosse particule sphérique et indéformable qui traverse un filtre ds des conditions précises
- Donne une indication sur les pores les plus larges du filtre
- Ne peut être appliquée qu'aux filtres à structure stable

# **IV. FILTRATION PARTICULAIRE**

## IV.1 Paramètres d'efficacité

- **Seuil absolu :**

- Valeur validée pour les filtres particulaires (0,5  $\mu\text{m}$ )
- Par le test OSU-F2 modifié

- **Banc d'essai normalisé (multipass) :**

- Conçu par l'Université d'Oklahoma
- Évalue la performance des filtres

- **ISO 4572 :**

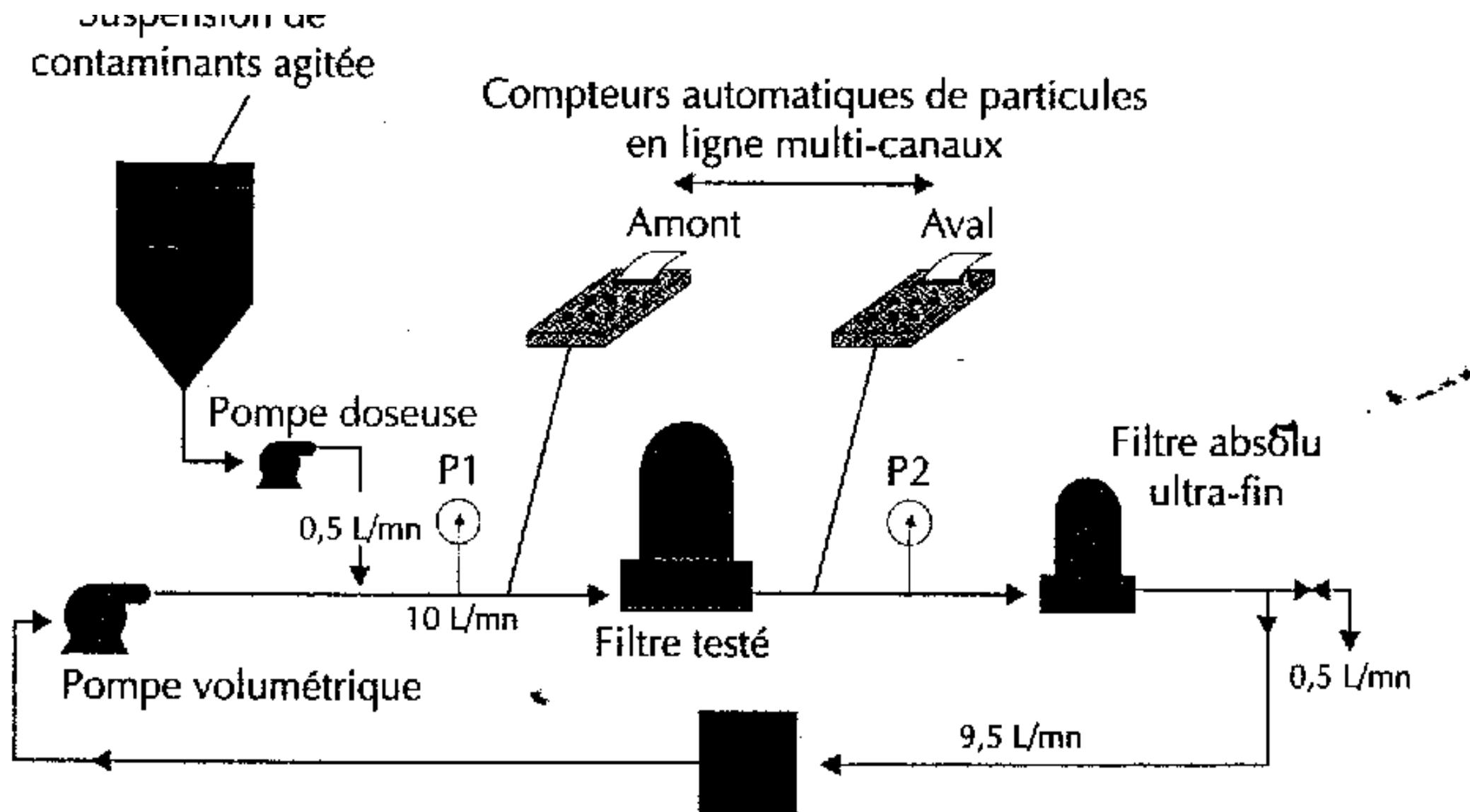
- Défini par l'AFNOR en 1981 mais moins sensible
- Qualifie la performance des filtres particulaires

- **Test OSU-F2 modifié :**

- Consiste à tester les filtres particulaires
- Dans des conditions réelles d'utilisation
- Avec un contaminant standardisé

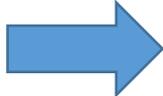
## ▪ **Banc OSU-F2 modifié :**

- Dérivé du Banc d'essai normalisé
- Mesure l'efficacité du filtre durant le process
- Utilise un contaminant atmosphérique naturel standardisé
- Mise en suspension dans l'eau sous agitation continue
- Mélange par une pompe doseuse à l'eau du système
- Le mélange est ensuite pompé vers le filtre à tester
- Analyse des prélèvements en amont et en aval du filtre



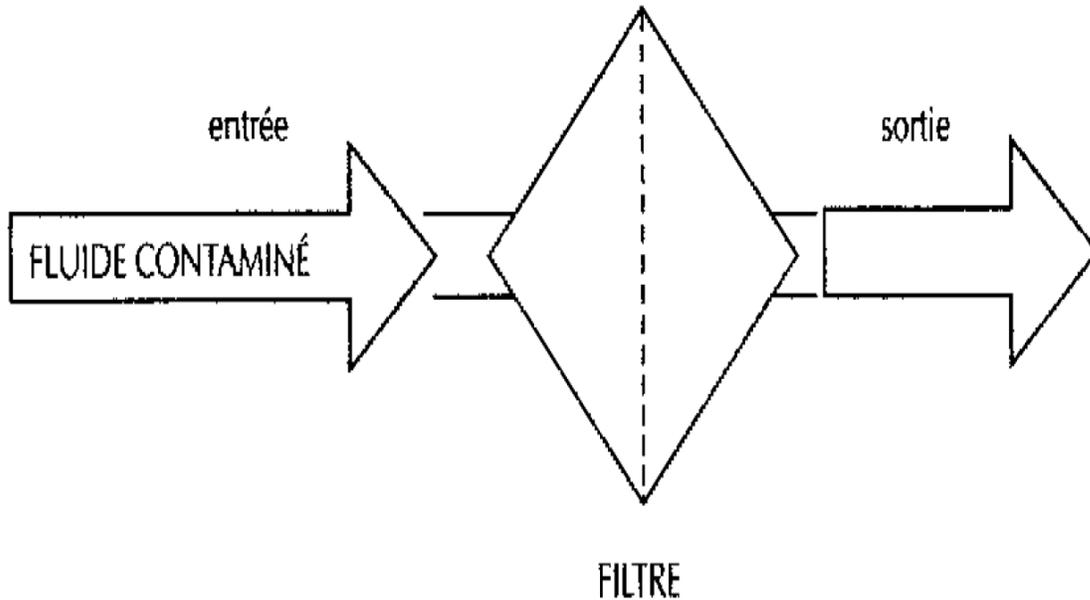
*Schéma du banc OSU F2 modifié*

- Détermination du nbre de particules avant et après le filtre
- Sensibilité de détection des compteurs : **0,5 à 60  $\mu\text{m}$**
- Validation des procédures et des conditions avant l'essai :

 **Fiabilité des résultats**

## IV.2 Pouvoir de séparation ou d'efficacité

Consiste à déterminer le Rapport  $\beta$



- **Conditions opératoires :**
  - Débit en L/mn
  - Mesure de la  $\Delta P$  initiale
  - Mesure de l'efficacité au colmatage
  - Mesure de l'efficacité à la  $\Delta P$  max

$$\beta = \frac{\text{ENTREE (particules supérieures ou égales à } x \mu\text{m en entrée)}}{\text{SORTIE (particules supérieures ou égales à } x \mu\text{m en sortie)}}$$

## Exemple :

- Seuil particulaire  $\beta_x = 5000$

signifie que  $\beta_x = \frac{5000 \text{ particules supérieures ou égales à } x \text{ } \mu\text{m en entrée}}{1 \text{ particule supérieure ou égale à } x \text{ } \mu\text{m en sortie}}$ .

- Possible de transformer le rapport ( $\beta$ ) en efficacité en % :

$$\beta_x = 5000 \quad \longrightarrow \quad 99,98 \text{ \% d'efficacité}$$

## Relation entre $\beta x$ et efficacité

$\beta x$	Efficacité en %
1	0
2	50
10	90
100	99
1000	99,9
<b>5000</b>	<b>99,98</b>
10000	99,99

## IV.3 Caractéristiques d'un filtre performant

- Rapport  $\beta$  pour un seuil donné doit être élevé
- Rapport  $\beta$  ne doit pas décroître avec :
  - L'augm de  $\Delta P$  dans les valeurs limites du constructeur
  - L'accroissement de la quantité incidente de contaminants
  - Les variations de débit et de pression

# **V. FILTRATION MICROBIENNE**

## V.1 Performance des filtres microbiens

Se définit par :

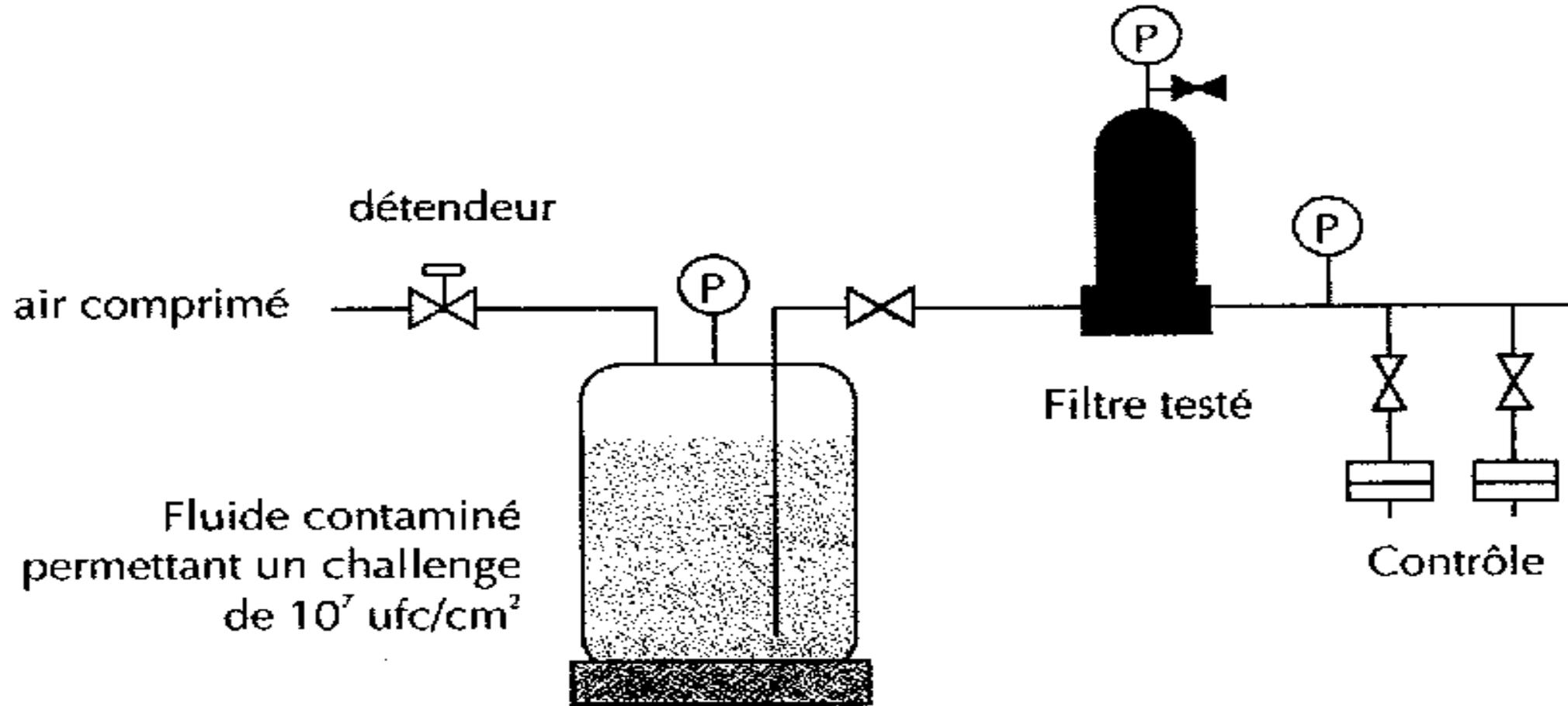
- Réduction du titre bactérien ou viral
- C'est la probabilité de passage d'une bactérie à travers un filtre

$$TR = \frac{\text{nombre de bactéries incidentes}}{\text{nombre de bactéries effluentes}}$$

## Exemples :

- *Acholeplasma laidlawii* : seuil de 0,1  $\mu\text{m}$
- *Pseudomonas diminuta* : seuil de 0,2  $\mu\text{m}$
- *Serratia marcescens* : seuil de 0,45  $\mu\text{m}$
- **Challenge bactérien :**
  - Test très sensible
  - Passage d'une seule bactérie peut être détecté

# Test de rétention des bactéries



*Banc pour le test de rétention de bactéries*

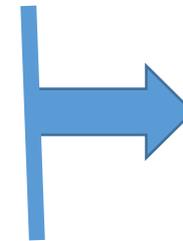
- **TR élevé :**

- Signifie une haute efficacité de rétention de bactéries
- Facteur de sélection important dans le choix du filtre

- **Exemple :**

- Challenge amont : 10<sup>10</sup> bactéries

- Filtrat : 10<sup>2</sup> bactéries



**TR = 10<sup>3</sup>**

- Interprétation :

- Probabilité de traverser la cartouche = **0,00001%**

- Soit une probabilité de rétention de **99,99999 %**

- Expression courante :
  - **TR > 107**
  - **LRV > 7** (Log Réduction Value)

**Remarque :**

**Un filtre microbien doit pouvoir être testé !!!**

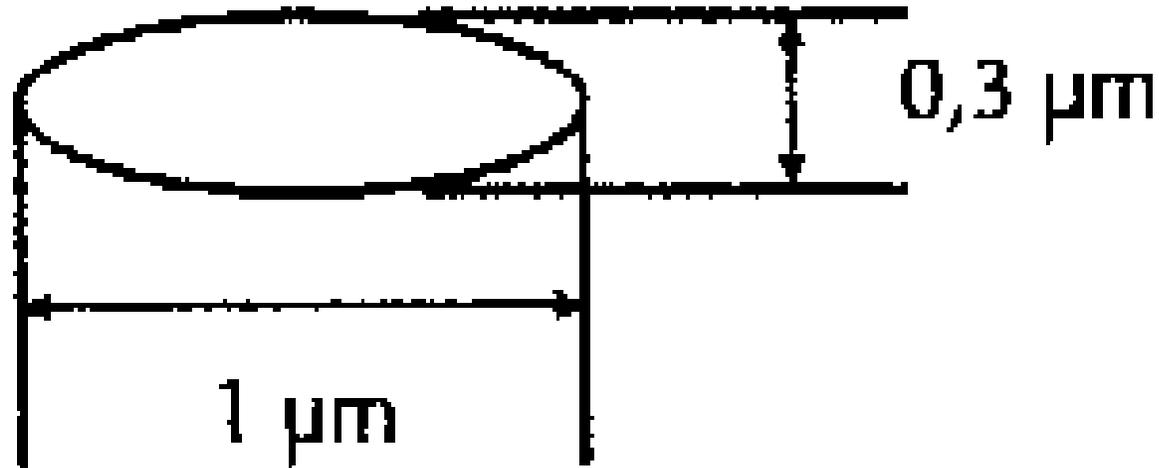
## V.2 Filtre a usage stérilisant

- **Ancienne définition (1987) :**
  - Référence : Filtre dit « 0,2  $\mu\text{m}$ »
  - Capable de retenir 10 bactéries par  $\text{cm}^2$  de surface filtrante
  - Obtention d'un filtrat stérile

- **FDA (Food and Drug Administration, 2004) :**

Filtre stérilisant est un filtre qui lorsqu'il est validé de façon appropriée, enlève tous les micro-organismes d'un fluide donné en produisant un effluent stérile

- *Brevundimonas diminuta* :
  - Une des plus petites bactéries facilement cultivable



- **Sur une cartouche de 8.000 cm<sup>2</sup> :**
  - Cela correspond à un TR mini de  $8.000 \times 10^7 = 8.10^{10}$
- **Dans un procédé pharmaceutique :**
  - Contrôles stricts de la biocharge d'un produit
  - Temps de process limité
  - Permettent de maintenir le niveau de contaminants apportés sur le filtre bien en dessous de la valeur utilisée en validation

# **VI. CONTROLES D'INTEGRITE**

- **2 Types :**

- Intégrité liée à la bonne fabrication du filtre par le fabricant
- Intégrité qui garantit les performances du filtre pendant toute son utilisation

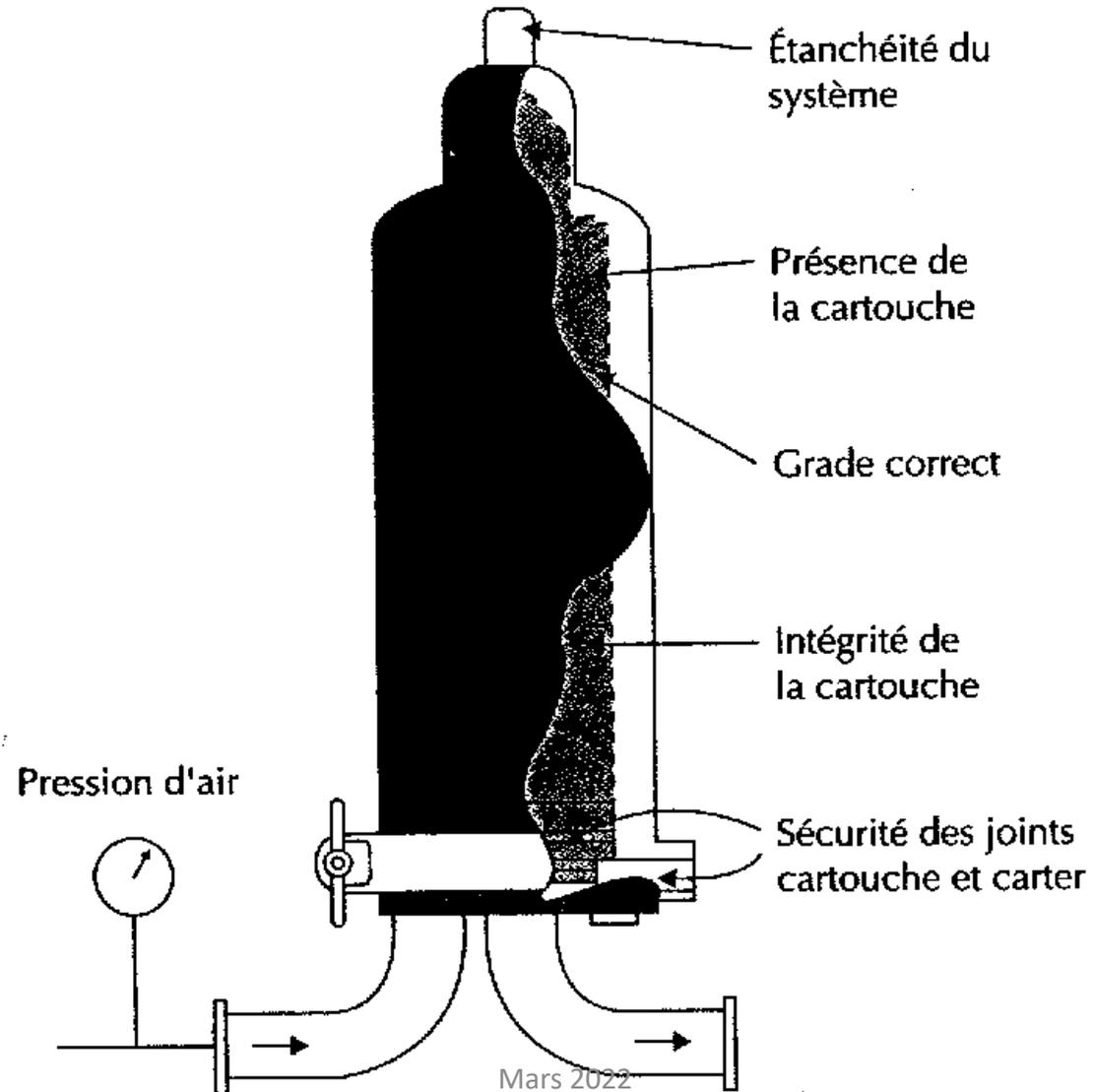
- **Fabricant :**

- Contrôle d'intégrité fait partie intégrante de la validation et des procédures de contrôle qualité
- Corrélation entre le test d'intégrité et le challenge bactérien

## ■ **Utilisateur :**

- Contrôle d'intégrité est l'assurance de l'utilisation d'un système de filtration intègre
- Fait partie intégrante de la validation du process et du contrôle de qualité

# Contrôle d'intégrité d'un filtre



- **Contrôle d'intégrité nécessite :**

- Bon mouillage des cartouches

- Bonne étanchéité du système liaison cartouche/carter

- Bon état des joints

- Bonne maîtrise de la T° pendant la durée du test

- **Exigences du contrôle d'intégrité idéal d'un filtre :**
  - Etre non destructif, sensible, précis, reproductible
  - Etre indépendant de l'opérateur, rapide et facile à effectuer
  - Donner des résultats clairs et sans interprétations possibles
  - Etre corrélé avec le test destructif, représentatif des performances du filtre (challenge bactérien)
  - Montrer de façon précise, l'état du filtre
  - Permettre la traçabilité du test

➤ **Tests d'intégrité réalisés en filtration liquide sont :**

➤ Mesure du Point de bulle

➤ Mesure du débit de diffusion

➤ Mesure de la chute de pression :

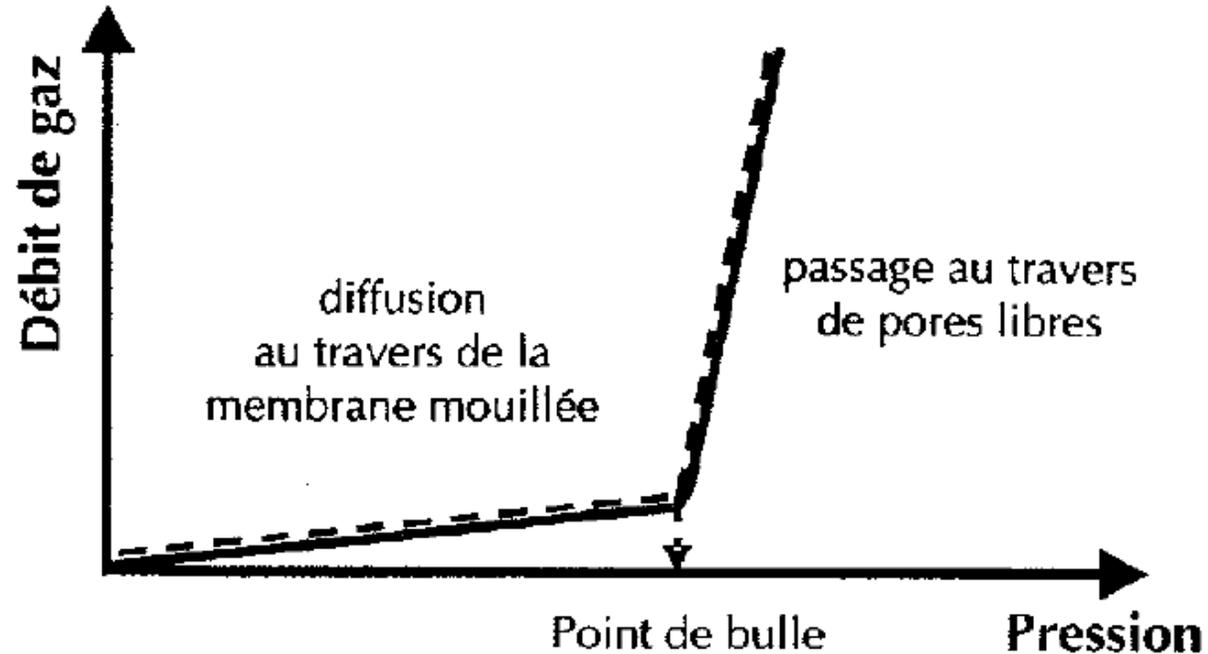
✓ **Mesure indirecte du débit de diffusion**

# Point de bulle

- C'est la pression nécessaire pour faire apparaître les 1<sup>ères</sup> bulles dans un filtre mouillé
- Caractérise la porosité d'un filtre
- Mesure indirecte de la taille des pores d'une membrane
- Test de choix pour les filtres fonctionnant de façon prépondérante par exclusion de taille

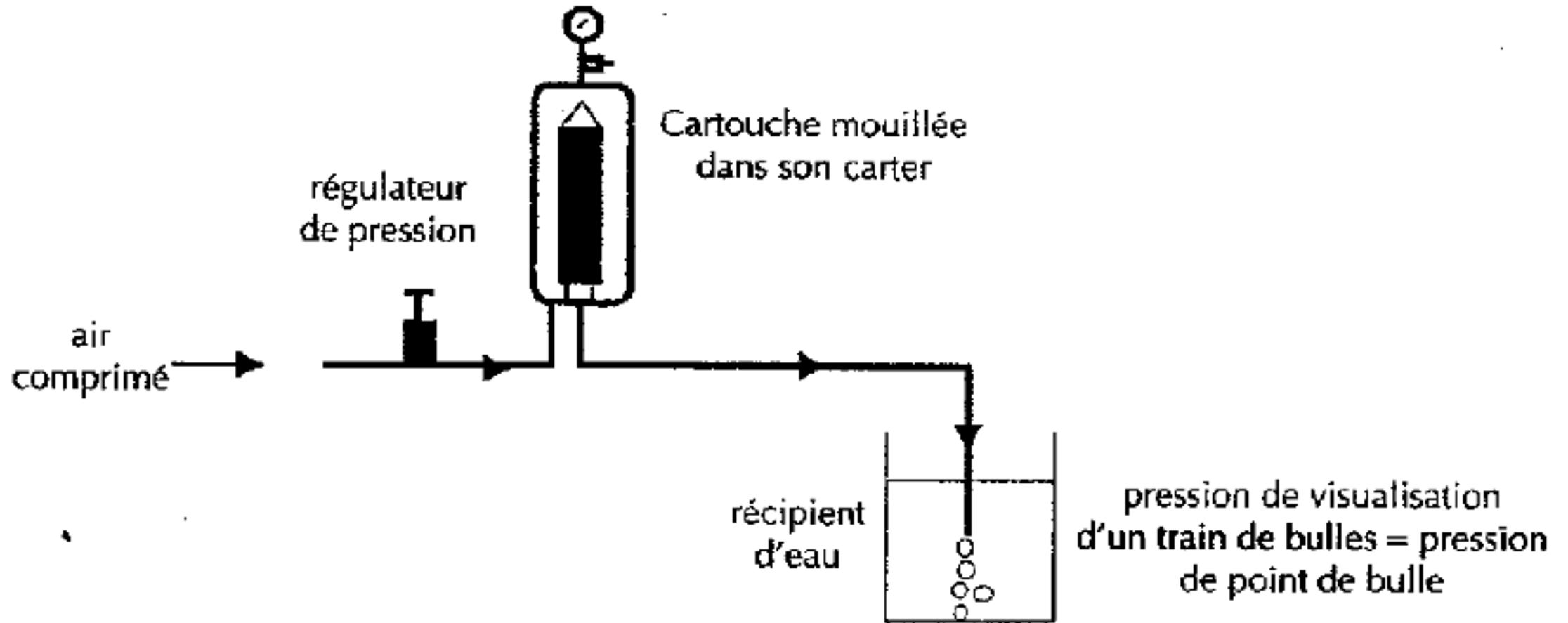
- Corrélé à la capacité de rétention du filtre
- Possible de tester les filtres de petite surface
- Nécessite une mesure préliminaire de la diffusion :
  - Meilleure description du profil du filtre
  - Indispensable pour les filtres de grande surface
- Déterminé par la méthode de Beckhold

# Méthode de Beckhold : Point de bulle



- Mouiller le filtre
- Appliquer une  $P^0$  croissante
- Apparition des 1<sup>ères</sup> bulles
- **Pression = Point de bulle**

Suivi de la montée en pression  
à l'aide du manomètre



*Schéma du test du point de bulle*

Le point de bulle (PB) est décrit par la formule :

$$P_B = \frac{4 \cdot K \cdot S \cdot \cos \theta}{d}$$

**K** = facteur correctif de forme

**S** = tension de surface

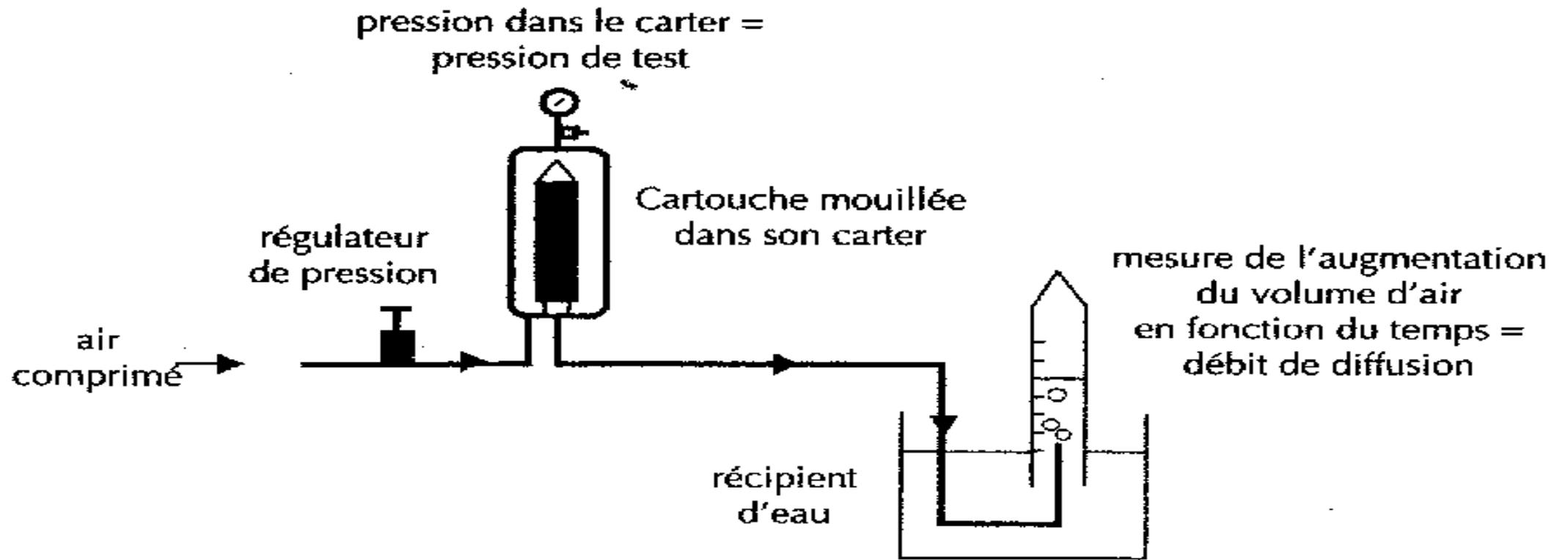
**$\theta$**  = angle de contact liquide-solide

**d** = diamètre de pore

# Test de diffusion

- **Efficacité de rétention dépend de :**
  - Epaisseur de la membrane
  - Géométrie des pores
- **Mesure le débit de diffusion d'air :**
  - À l'aide d'une membrane mouillée
  - À une  $P^o$  d'air en amont inférieure à celle du point de bulle
  - Débit est dû à la diffusion du gaz dans le liquide contenu dans les pores de la membrane

# Test de diffusion



*Schéma du test de débit de diffusion (méthode manuelle)*

## Diffusion décrite par la loi de FICK :

$$Q = \frac{D \cdot P \cdot \Delta K \cdot S}{L \cdot H}$$

Q = Débit de diffusion

D = Diffusivité du gaz dans le liquide de mouillage

$\Delta P$  = Pression différentielle entre l'amont et l'aval de la membrane

K = facteur de tortuosité (géométrie des pores)

L = épaisseur de la membrane

S = surface du filtre

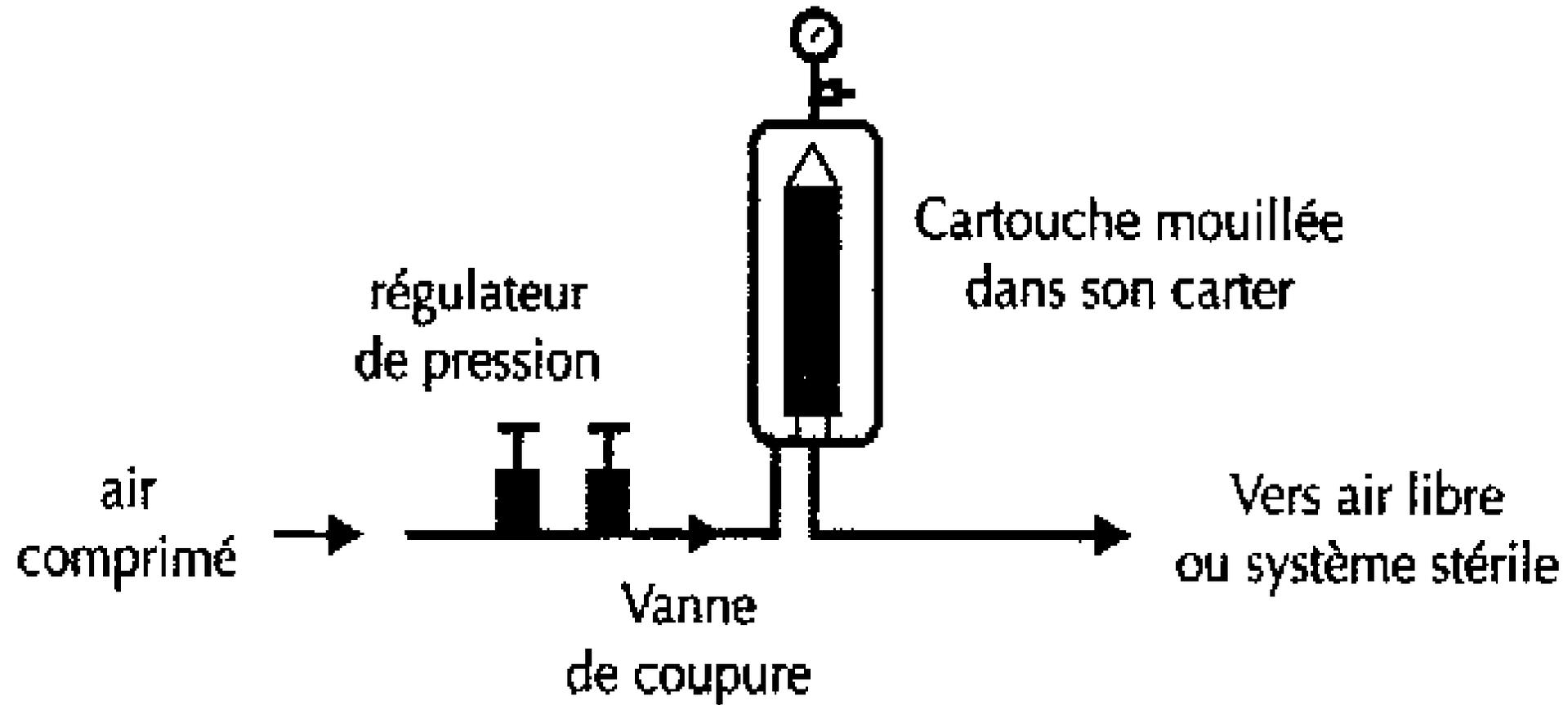
H = coefficient de Henry

- Cependant...
  - Test de diffusion manque de résolution pour les filtres de petite surface ( $< 2000 \text{ cm}^2$ )
  
- Pour les systèmes de filtration de grande surface :
  - Nécessité de réaliser le test de diffusion lors du test d'intégrité

## Test de maintien de pression

- Mesure indirecte du débit de diffusion
- C'est le débit de diffusion qui provoque une chute de pression en amont du corps de filtre

# Test de maintien de pression



*Schéma du test de maintien de pression (méthode manuelle)*

# **Test d'intégrité et corrélation avec la rétention bactérienne**

- Test d'intégrité assure la continuité des performances lors du remplacement des filtres
- Ce test n'a de valeur que si la corrélation entre rétention de bactéries et test d'intégrité est précisément établie
- Si cette corrélation précise n'existe pas, le test d'intégrité n'a pas de signification au regard des performances du filtre

- Mais...

- Un test d'intégrité est dit corrélé avec le challenge bactérien si les résultats obtenus permettent de discriminer les filtres intègres et non intègres
- Une corrélation portant exclusivement sur des filtres intègres ne peut être qu'une coïncidence

- Important de connaître la valeur du test pour laquelle l'effluent n'est plus stérile
- Afin de vérifier la marge de sécurité prise par le fabricant vis à vis de la valeur limite donnée à l'utilisateur

# **VII. NORMES ET RECOMMANDATIONS LIÉES A LA FILTRATION**

## VII.1 Réglementation

- **Fabrication des produits stériles en pharmacie :**
  - Réalisée sous la supervision des Autorités de santé
  - Donc nécessité de connaître la réglementation pharmaceutique
  - Textes réglementaires : **FDA, EMEA**

- **USA et Europe (FDA et EMEA) :**
  - Good Manufacturing Practices, Guidelines
  - Pharmacopées, ISO
  - Parentéral Drug Association (PDA)
  - American Society for Testing and Matériaux (ASTM)
- Traite de divers aspects techniques de la production pharmaceutique, biologique et de réactifs Biologiques

# Textes réglementaires

EMEA		<a href="http://eudraportal.eudra.org">eudraportal.eudra.org</a> <a href="http://www.emea.eu.int">www.emea.eu.int</a>
FDA	Médicaments stériles produits par procédé aseptique p 27	<a href="http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm">www.fda.gov/cder/guidance/index.htm</a>
US GMP	21CFR212	<a href="http://www.access.gpo.gov">www.access.gpo.gov</a>
EU GMP	Eudralex volume 4 Annexe 1 production de médicaments stériles Manufacture of the Finished Dosage Form 3AQ2a	<a href="http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html">http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html</a>
PDA	Technical report 26 - Filtration stérilisante des liquides Technical report 40 - Filtration stérilisante des gaz	
ISO	ISO 13408 partie 2 Traitement aseptique des produit de santé. Filtration	<a href="http://www.iso.ch">www.iso.ch</a>
ASTM	F 838-05 Standard test method for determining bacterial retention of membrane filters	<a href="http://www.astm.org">www.astm.org</a>

## VII.2 Validation

### VII.2.1 Paramètres de validation d'un filtre

- Rétention des bactéries, Test d'intégrité
- Extractibles, Conditions opératoires
- Procédures de stérilisation, innocuité biologique
- Relargage de particules et d'endotoxines
- Matériaux de construction, Numérotation des lots

## VII.2.2 Validation de la rétention bactérienne

### FDA :

- Guideline on Stérile Drug Product Produced by Aseptique Processing
- Tests menés par des laboratoires extérieurs ou par des Fabricants de filtres
- Responsabilité des utilisateurs de filtres d'effectuer la revue des données disponibles du test

- Utilisateurs de filtres doivent qualifier les performances de leurs filtres dans les conditions extrêmes «**worst case**»
- Validation du filtre doit impliquer le temps d'utilisation et la pression maximums
- **Challenge bactérien minimum :**
  - Rétention de  $10 \mu\text{org}/\text{cm}^2$  de surface de filtration
  - Zéro bactérie détectée en aval

- FDA ne spécifie plus d'organisme de référence
- Mais exige la connaissance poussée et la maîtrise de la biocharge du fluide à stériliser

# Responsabilité du fabricant de filtre

- Fournir les données de test en laboratoire
- Utiliser un micro-organisme de test approprié
- Exemple : *Brevundimonas diminuta* pour un filtre 0,2 µm

# Responsabilité des utilisateurs de filtre

- Contrôler le niveau de contamination bactérienne du produit à stériliser par filtration
- Maintenir un bas niveau de contamination
- Choisir le système de filtration approprié pour assurer un effluent stérile en fonction du type de contamination
- Utiliser des éléments filtrants et corps de filtre conformes

# Tests d'intégrité

- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Fournir la preuve de la corrélation entre une valeur de test d'intégrité et la rétention bactérienne
  - Fournir des instructions écrites et des spécifications pour les tests d'intégrité
  - Recommander les équipements de test appropriés
  - Micro-organisme de test approprié

## ▪ **Responsabilité des utilisateurs de filtre :**

- Effectuer les tests d'intégrité selon les spécifications du fabricant, avant et après la filtration
- Europe : GMP requiert que ce test avant usage soit effectué après la stérilisation
- Joindre les résultats des tests d'intégrité au dossier de fabrication du lot de produit fabriqué

# Conditions opératoires

- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Fournir les limites opératoires
  - Fournir un tableau de compatibilité chimique avec les principaux solvants

## ■ **Responsabilité des utilisateurs de filtre :**

- Opérer dans les limites de fonctionnement du filtre
- Faire un test préalable de compatibilité chimique si nécessaire
- Utiliser un corps de filtre approprié
- Établir une procédure de maintenance
- Établir des procédures de changement du filtre

# Procédures de stérilisation

- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Recommander une procédure générale
  - Donner des limites de temps d'exposition/température
  - Donner un nombre de cycle de stérilisation qualifié

## ▪ **Responsabilité des utilisateurs de filtre :**

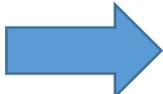
- Valider les procédures en utilisant des spores pour les systèmes de filtration
- Effectuer 3 tests de remplissage aseptique en utilisant un milieu de culture
- Établir le nombre de cycles de stérilisation à ne pas dépasser

# Matériaux

- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Utiliser des matériaux autorisés pour le contact alimentaire
  - Fournir sous forme de certificat de qualité et de guide de validation, les données sur les tests d'innocuité biologique

## ▪ **Responsabilité des utilisateurs de filtre :**

- Pour un filtre donné, l'utilisateur doit indiquer :
  - ✓ Guide de validation
  - ✓ Documentation sur les substances extractibles relative au procédé/produit
- Mettre en perspective les résultats des autres qualifications telles que l'adsorption et la rétention

 **Critères de choix des matériaux du filtre**

- Réaliser des tests de sécurité biologique sur le produit fini filtré
- Permet de s'assurer de l'absence d'interactions entre le produit et le filtre

# Traçabilité des lots de fabrication

- **Responsabilité du fabricant de filtre**

- Fournir un numéro de lot et un identifiant unique du filtre pour la traçabilité

- **Responsabilité des utilisateurs de filtre :**

- Enregistrer les numéros de lot des cartouches utilisées
- Enregistrer les valeurs de test d'intégrité avant et après filtration

# Extractibles

- Cartouches stérilisantes recherchées :
  - Caractérisées par l'obtention d'un effluent à faible taux de matières extractibles
- Evaluer systématiquement les sources et la nature des contaminants extérieurs ajoutés au cours du process de fabrication de solutions stériles
  - Exple : Injectables, Solutions ophtalmiques

- Source de contamination potentielle :
  - Extractibles des cartouches de filtration utilisées pour la stérilisation des solutions
  
- Détermination des substances extractibles :
  - Permet d'établir le volume minimal nécessaire pour le rinçage du filtre avant utilisation

- **Matériaux autorisés pour le contact alimentaire :**
  - Constituent un ensemble de caractéristiques établies par la FDA pour les matières citées
  - Et les limites des substances extractibles dans les solvants
- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Fournir les données sur le niveau d'extractibles avec différents solvants

# Responsabilité des utilisateurs de filtre

- Maintenir une documentation sur les extractibles du filtre
- Établir les procédures de rinçage du filtre et des équipements
- Inclure le filtre comme MP dans la préparation du produit pour les tests de stabilité et essais de sécurité, identité, efficacité, qualité et pureté

# Qualité de l'effluent de rinçage de l'élément filtrant en fin de fabrication

- **Responsabilité du fabricant de filtre :**
  - Respect des recommandations de l'USP
  - Comptage microscopique sur l'effluent :
    - ✓ Contrôle des particules dans les fluides pour injection
    - ✓ Contrôle de qualité de l'eau purifiée après rinçage
  - Recherche d'endotoxines bactériennes par le test au LAL

 **LAL = *Limulus Améobocyte Lysate***

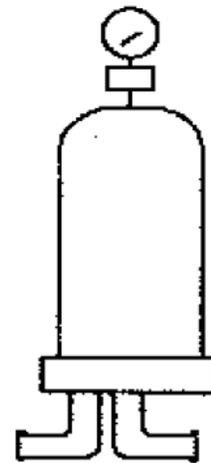
- **Responsabilité des utilisateurs de filtre**

- Établir les standards propres à l'installation de filtration et aux tuyauteries en aval pour le rinçage

# **VIII. CONFIGURATIONS DES SYSTÈMES DE FILTRATION**

# Un système de filtration se compose :

- Un corps de filtre
- Une ou plusieurs cartouches
- Des joints



Corps de filtre



Cartouches

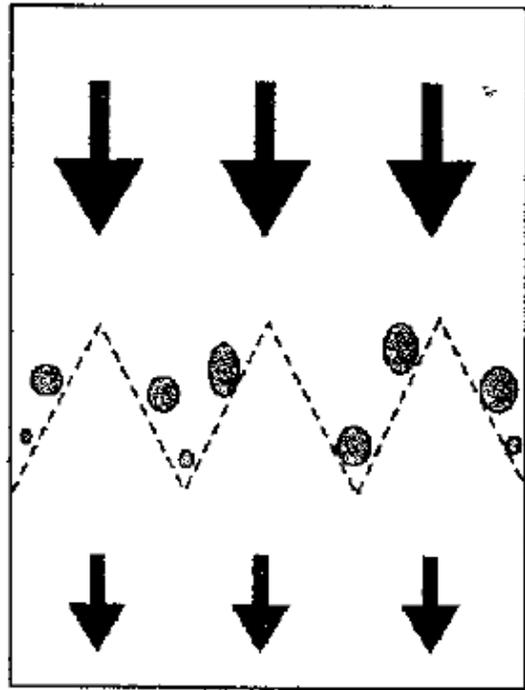


Joints

## VIII.1 Cartouches de filtration

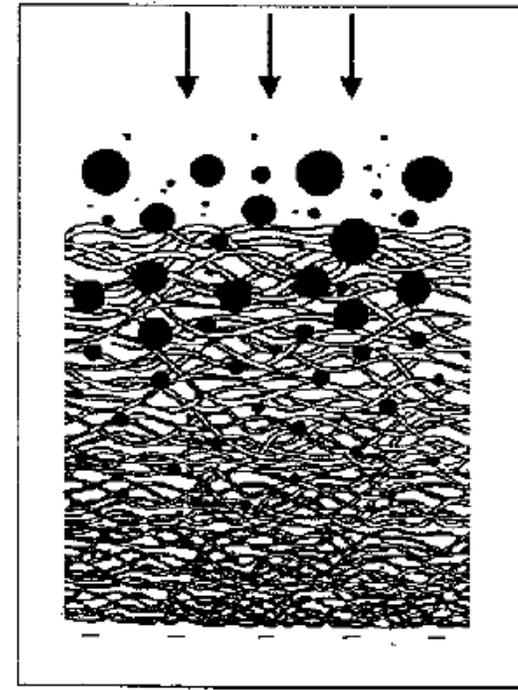
- Doivent être de haute qualité
- Fabriqués de façon rigoureuse
- A manipuler avec soin et positionner dans le corps de filtre
- Risque d'altération par manque de précaution

- **Deux types de cartouches en Pharmacie :**
  - Cartouches à membrane plissée
  - Cartouches profondeur



Cartouches à membrane plissée

Mars 2022



Cartouches profondeur

- **Cartouches à membrane plissée:**
  - Rétention des bactéries par tamisage
  - Les bactéries piégées ne sont jamais libérées
  - Donc la FDA recommande l'utilisation de cartouches à membrane pour les applications pharmaceutiques
  - **Exple :** Fab des médicaments stériles en process aseptique

## ■ **Cartouches profondeur :**

- Rétention des  $\mu\text{org}$  par piégeage, impact et adhérence
- Risque de relargage des bactéries :
  - ✓ À cause de la forte  $P^{\circ}$
  - ✓ ou du débit élevé du fluide traversant la cartouche
- Difficile de garantir leur efficacité
- Faire le test de challenge bactérien pour confirmer la performance du filtre

- **D'autres facteurs doivent être pris en compte :**
  - Compatibilité chimique, Température, Viscosité;
  - Perte de charge, Résistance mécanique
  - Durée de vie recherchée, pH, Coût d'exploitation
  - Faible adsorption de matière active

## VIII.2 Corps de filtre

- Conçus pour la filtration des liquides utilisés dans l'industrie pharmaceutique
- Répond aux spécifications les plus exigeantes
- Normes de fabrication très rigoureuses
- Surfaces du corps sont polies :
  - **Applications sanitaires**
  - **Nettoyage facile**

- Limitation des risques **d'incrustation** de particules ou  $\mu\text{org}$
- Limitation des risques de pyrogènes après nettoyage
- Limitation de la formation de biofilm
- Perte de produit minimale
- Système de fixation des cartouches **à baïonnette**
- Etanchéité par des doubles-joints
- Stérilisable à la vapeur jusqu'à  $140^{\circ}\text{C}$

# **IX. MISE EN ŒUVRE**

## IX.1 Méthodes de stérilisation

- Différents modes de stérilisation sont possibles
  - Vapeur sèche : Vapeur doit être filtrée (1  $\mu\text{m}$ )
  - Vapeur humide : Autoclave
  - Stérilisation par irradiation : Rayons gamma
- Bactérie de réf : Spores de ***Bacillus stearothermophilus***
- L'utilisateur doit valider l'efficacité et la sécurité des procédures de stérilisation

## IX.2 Méthodes de désinfection

- Différents modes de désinfection sont possibles
- Sous réserve de compatibilité des agents de désinfection avec les filtres :
  - **Peroxyde d'hydrogène**
  - **Peroxyde d'hydrogène + Acide acétique**
  - **Chlore actif, Aldéhydes, Ammonium IV<sup>a</sup>**
- L'utilisateur doit valider la procédure de désinfection

## IX.3 Stockage des cartouches

- Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité
- Ne retirer la cartouche de son emballage qu'au moment de l'emploi

## IX.4 Mise en place de la cartouche

- Vérifier la conformité du N° de la cartouche avant de l'ouvrir
- Puis ouvrir le sac sur la partie basse
- Afin d'éviter tous risques de contamination accidentelle :
  - Laisser l'emballage ouvert autour de la cartouche
  - Lors de son montage dans le corps de filtre

- Ne retirer le sac que lorsque la cartouche est introduite et fixée fermement dans la tête ou sur le corps de filtre.
- S'assurer que les joints toriques sont bien positionnés dans les gorges internes de l'embout de la cartouche et de l'absence de rayures ou défauts
- Un joint torique en bon état essentiel pour assurer une bonne filtration

- Il est recommandé que les joints soient lubrifiés en mouillant l'embout de la cartouche avec un liquide compatible avec le fluide filtré
- Dans de nombreux cas l'eau dés ionisée est suffisante.
- Les solvants organiques sont à proscrire leur pression de vapeur élevée eut endommager la baïonnette lors de la stérilisation.

- Les cartouches doivent être mises en place suivant les procédures de sécurité et de Santé en vigueur.

# CONCLUSION

- Filtration : Opération très importante en Pharmacie
- Respect des procédures et des instructions de la documentation technique
- Validation des différentes étapes de filtration
- Mise au point de nouveaux filtres plus performants

- Formation des opérateurs aux techniques de filtration et de test d'intégrité
- Objectifs à atteindre :
  - Assurer une filtration fiable
  - Contrôle des paramètres de filtration
  - Reproductibilité des résultats



Cours Master Pharmacotechnie Industrielle & Cosmétologie  
Année: 2021-2022

# Questions ???

**Pr Ag. Alain N'GUESSAN**

*Pharmacotechnie industrielle*

*Affaires réglementaires*

[nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci](mailto:nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci)

Département de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation Université Félix Houphouët Boigny  
Côte d'Ivoire

