



PUBLICATION

Un guide de référence pour la **qualification et la maintenance des isolateurs**

Quatorze ans après la sortie de la première édition, l'Aspec a publié une version entièrement mise à jour et largement complétée de son guide consacré à l'isotechnie. *Salles Propres* vous propose de découvrir quelques extraits de cet ouvrage qui joue la carte d'une information pratique clairement tournée vers le terrain.

Industrie pharmaceutique, biotechnologies, pharmacie hospitalière, agroalimentaire mais aussi laboratoires de sécurité : en vingt ans, l'isotechnie s'est imposée dans un nombre croissant d'activités industrielles et de recherche. Pionnière dans ce domaine, la France est aujourd'hui encore un des premiers pays utilisateurs d'isolateurs. Et aussi sans doute aussi l'un de ceux qui disposent du plus haut niveau de maîtrise sur cette technologie. Une expertise qui permet aujourd'hui

à l'Aspec en partenariat avec le Gerpac* de publier la seconde édition de son guide « Les isolateurs : qualifications et maintenance ». Résultat d'un travail multidisciplinaire, cet ouvrage de 175 pages comporte de nombreuses mises à jour ainsi que de nouveaux chapitres consacrés à la maintenance. Le guide fait un tour complet du sujet, de la biodécontamination aux indicateurs biologiques à employer, des étapes de qualification au nettoyage et à la désinfection. Le sujet de la maintenance y est traité à la fois sous

l'angle de la stratégie et du déroulement concret des opérations en donnant des exemples de fiches de test. Si ce guide s'adresse plus particulièrement aux concepteurs et utilisateurs d'isolateurs dédiés aux préparations aseptiques de médicaments injectables, son contenu et la démarche proposée sont transposables à d'autres secteurs d'activité. À l'occasion du dossier spécial mini-environnements de ce numéro, *Salles Propres* vous propose de découvrir quelques extraits de cet ouvrage, issus du chapitre VI, *Étapes de qualification*. Ce chapitre, central au sein du guide, décrit les phases de qualification et présente différents exemples de fiches de test associées aux essais de qualification opérationnelle (QO), au développement de cycle de biodécontamination (DC) et de qualification de performances (QP).

* Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée. www.gerpac.eu



Guide Aspec (coll.),
Les isolateurs :
qualifications et maintenance,
septembre 2015, 175 pages.

I - Logigramme de déroulement d'un projet de qualifications en isotechnie

La **figure 1** propose un schéma de déroulement des étapes de qualification d'un isolateur et liste les fiches de test.

Note 1 : La répartition des tests peut être adaptée selon les différentes étapes du projet en fonction des choix et des pratiques d'usage ; à savoir, quelques tests prévus en étape n - 1 (par exemple, le test d'étanchéité, généralement réalisé en QO, peut être parfois effectué en QI).

Note 2 : Ce logigramme est une proposition de déroulement des qualifications d'un projet d'isolateur de production et peut être simplifié selon les applications rencontrées.

Note 3 : Certains tests de qualification sont applicables également aux isolateurs en dépression.

Les paramètres importants pour l'isolateur en dépression (Pharmacie radionucléides/ Laboratoires de confinement de niveau 3 et 4/ Production de cytotoxiques) sont notamment :

- La protection de l'opérateur
- Le test en pression positive ou en pression négative correspondant à l'usage de l'isolateur
- La maîtrise du taux de fuite
- Pour la pharmacie hospitalière et selon les BPP 2007, la nécessité d'un environnement du local de classe de propreté particulière de l'air supérieure à celle d'un local hébergeant un isolateur en surpression.

Note 4 : Le travail doit être effectué de concert entre l'utilisateur et le fournisseur de l'isolateur, avec une implication d'une équipe pluridisciplinaire.

Note 5 : Dans la gestion de projet, il peut y avoir des tests en usine du constructeur (Factory Acceptance Test ou FAT) et *in situ* (Site Acceptance Test ou SAT) ainsi que des opérations de Commissioning qui peuvent correspondre à des jalons contractuels. Les essais de développement de cycle (ED ou DC) comme ces essais constructeurs sont des essais d'ingénierie. ■

II - Qualification de conception (QC)

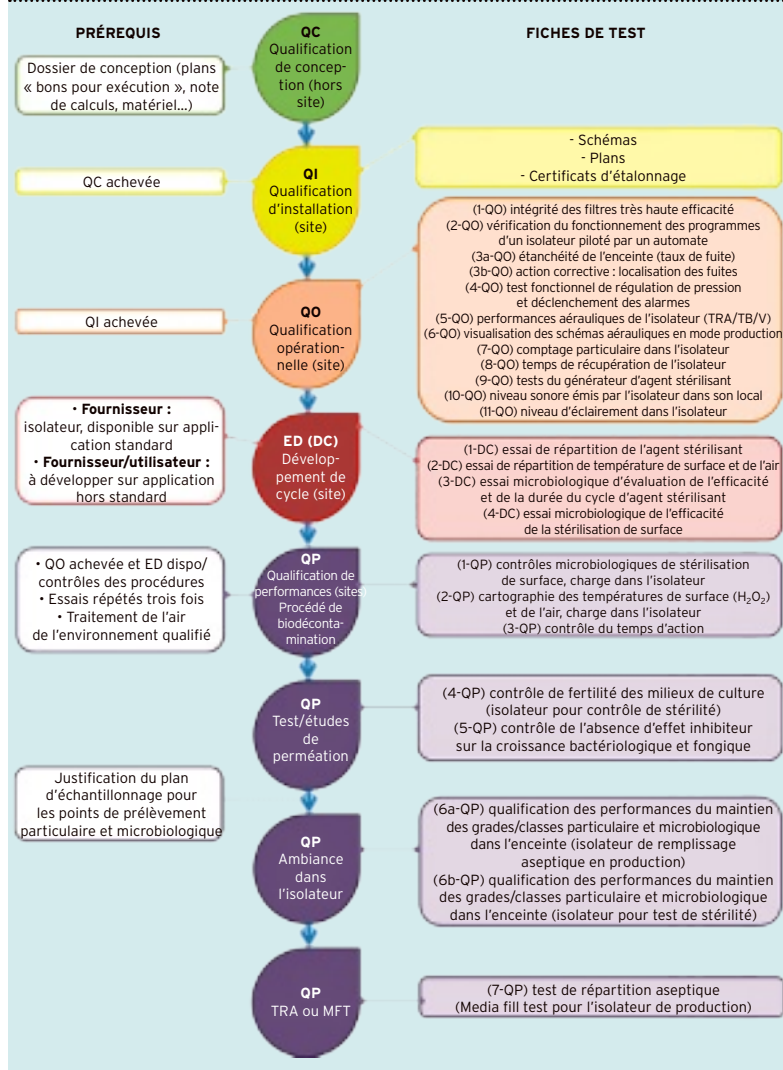
(Terme anglo-saxon : DQ = *Design Qualification*)

Cette première étape fondamentale des phases de qualification consiste à vérifier les besoins utilisateurs, le cahier des charges et les documents, transmis par le constructeur, qui doivent être conformes aux préconisations des BPP et aux bonnes pratiques d'ingénierie.

Les étapes successives d'un projet de conception (design) en isotechnie sont déroulées comme suit :

- **L'utilisateur**, représenté par une équipe pluridisciplinaire, doit décrire ses besoins qui sont détaillés dans le cahier des charges (URS), notamment :
 - Les normes applicables
 - La description du procédé

1 Logigramme de déroulement d'un projet d'isolateur pour préparation de médicaments injectables



- La charge à stériliser par l'agent chimique
- Les flux d'entrée : matières premières, articles et composants
- Les flux de sortie : produits, déchets
- Les utilités nécessaires (air, gaz : air comprimé... et fluides liquides)
- La langue souhaitée pour les documents du projet
- Les interfaces informatiques (acquisitions/enregistrement de données, enregistrement d'alarmes, etc.)

Si l'isolateur est implanté dans un bâtiment existant, les plans détaillés des utilités de ce bâtiment seront joints au dossier remis au fournisseur.

(en anglais, ces éléments sont regroupés sous le vocable FRS « Functional Requirements Specification » et DDS « Detailed Design Specifications »).

• **Le fabricant** répond en donnant les spécifications fonctionnelles de l'équipement.

- L'utilisateur approuve les spécifications fonctionnelles.

- Le fabricant propose une conception d'isolateur à partir d'outils tels qu'une maquette numérique réalisée par DAO, et/ou physique (figure 2), d'essais ergonomiques. Il faut s'assurer de la bonne adéquation, en particulier en matière d'ergonomie, entre l'isolateur, le local et l'application.

Lors des études de conception,

- les alarmes liées au process et à la sécurité seront définies et prendront en compte les caractéristiques techniques des capteurs de mesure qui sont fonction de la sécurité des opérateurs et des équipements (isolateur, générateur d'agent biodécontaminant).
- les traversées de paroi (sondes de surveillance...) seront prévues.

2 Maquette d'isolateur et isolateur réalisé



- les opérations de maintenance et l'accès à l'isolateur seront étudiés.

Lors de l'étape de qualification de conception, les prérequis sont :

- la charge doit être figée
- il est recommandé de vérifier l'implantation et les spécifications fonctionnelles de l'isolateur par rapport au local en particulier

pour des raisons de sécurité de l'environnement (extraction indépendante de la stérilisation de surface, traitement d'air conforme, etc.). ■

III - Qualification d'installation (QI)

(Terme anglo-saxon : IQ = *Installation Qualification*)

La qualification d'installation, démarrée après achèvement de la qualification de conception, est effectuée sur site ; l'isolateur est à l'arrêt. Elle comporte les points suivants :

Revue documentaire (fournie dans le dossier des ouvrages exécutés)

- Description du système
- Liste des équipements, nomenclature (à titre d'exemple, filtres, instruments de contrôles des paramètres)
- Liste des plans :
 - Plans d'ensemble
 - Plans d'implantation
 - Diagramme des fluides et de l'instrumentation (PID)

- Schémas électriques, automatismes, etc.

- Liste des procédures de contrôle (à l'installation et en routine)
- Manuels utilisateurs et modes opératoires
- Manuel de maintenance préventive (recommandations par le fournisseur sur l'entretien de l'installation)
- Compatibilité agent stérilisant et matériaux
- Récapitulatif des matériaux et plan de repérage (certificats de conformité matière, documentation de réception des métaux de base suivant les normes NF EN 10204, etc.)
- Liste avec références et fiches techniques des pièces détachées et consommables

- Vérification des vues (écran de visualisation ou panel control)

Vérification statique (conformité au cahier des charges)

- Présence et identification des éléments
- Contrôle visuel de chaque élément
- Contrôle des dimensions
- Contrôle matière (certificat matière, rugosité)
- Contrôle soudures (qualification du mode opératoire de soudage, descriptif du mode opératoire de soudage)
- Contrôle des accessoires
- Certificats de conformité de chaque équipement
- Certificats d'étalonnage de toutes les sondes de mesure
- Certificats du fabricant de filtre
- Contrôle visuel des connexions

y compris celles des périphériques

- Contrôle du câblage électrique en parallèle des schémas électriques
- Contrôle mécanique des portes, des hémisphères, des manchettes, des connexions fluides, des accès filtres (en incluant le critère d'ergonomie)
- Vérification des branchements à l'issue de la qualification d'installation, un rapport doit être émis et signé par le maître d'ouvrage et le fournisseur pour les essais qu'il a réalisés.

La qualification d'installation est généralement une phase de revue et de conformité documentaires (schémas, certificats d'étalonnage, certificats matière...) alors que la qualification opérationnelle fait plutôt l'objet de tests dynamiques. ■

IV - Qualification opérationnelle (QO)

(Terme anglo-saxon :
QO = *Operational Qualification*)

La qualification opérationnelle, démarrée après achèvement de la qualification d'installation (ou, le cas échéant *a minima*, QI encore en cours

mais sans non-conformités « bloquantes » validées par le client/l'utilisateur), peut être assurée en interne ou sous-traitée au fournisseur de l'équipement ou à un organisme indépendant. À l'issue de la qualification opérationnelle, un rapport est émis.

Il est important de préciser que tout matériel de mesure utilisé devra être accompagné d'un certificat d'étalonnage, ou au minimum d'un constat de vérification, en cours de validité.

Les tests de qualification opérationnelle sont décrits par la suite, de façon chronologique, dans des fiches données à titre d'exemple. L'ordre des tests à réaliser doit

être logique par rapport au fonctionnement de l'isolateur (par exemple, tester les actionneurs avant de démarrer les tests dynamiques).

Les performances de l'isolateur sont contrôlées, celui-ci étant en condition d'utilisation (ventilation en fonctionnement etc.), mais sans activité. ■

Exemple de fiche de test QO

Test QO	Étanchéité de l'enceinte (Taux de fuite)	N° de fiche : 3a-QO
OBJECTIF		
Cet essai consiste à déterminer le taux de fuite de l'isolateur Tf, par chute ou remontée de pression. Suivant les configurations, le taux de fuite peut impacter : - la sécurité des opérateurs - l'efficacité du cycle de biodécontamination (fuite sur le réseau d'agent stérilisant en amont de l'enceinte).	Tf est le rapport du débit de fuite de l'enceinte dans des conditions normales d'utilisation (pression et température) au volume de l'enceinte.	
DOCUMENT DE RÉFÉRENCE		
<ul style="list-style-type: none"> Norme ISO 10648-2 : Enceintes de confinement - Classification selon leur étanchéité et méthodes de contrôle associées Si enceintes en dépression : méthode par remontée de pression ou méthode à l'oxygène Si enceinte en surpression : méthode par chute de pression Note : la méthode par maintien de pression est également une alternative intéressante car elle permet de donner un taux de fuite instantanément en s'affranchissant des phénomènes liés aux manchettes et hémisphandres qui vont se gonfler et se dégonfler en faussant le résultat des tests sur des installations importantes.	<ul style="list-style-type: none"> Norme ISO 12807 : Sûreté des transports de matières radioactives. Contrôle d'étanchéité des colis. Note : ces deux normes doivent être adaptées aux conditions d'utilisation des isolateurs.	
MATÉRIEL		
<ul style="list-style-type: none"> Thermomètre de précision pour mesurer la température intérieure et extérieure de l'isolateur Micromanomètre de précision ou sonde électronique de précision 0,1 Pa 		
PROTOCOLE		
Avant le test, s'assurer que la température et la pression sont stabilisées dans le local et limiter les accès dans celui-ci. Cas d'une enceinte en surpression (méthode par chute de pression) : - Obturer toutes les ouvertures de l'isolateur après avoir placé le thermomètre de précision à l'intérieur de l'équipement. Gonfler l'enceinte en pression (soit une augmentation de 20 ou 50 Pa par rapport à la pression de test).	- Fermer l'entrée d'air et laisser descendre à la pression de test, afin d'homogénéiser la pression dans l'isolateur (par exemple, 100 Pa pour un isolateur souple et 150 Pa pour un isolateur rigide). - Une fois que la pression d'épreuve est atteinte, enregistrer la chute de pression pendant une minute. - Enregistrer la température au cours du test.	
CRITÈRE D'ACCEPTATION		
Les critères donnés par les constructeurs peuvent être utilisés, par exemple :		
Type d'isolateur	Pression de test	Pa/min Tf
Isolateur souple	100 Pa	1,6 0,1 %
Isolateur rigide	150 Pa	8 0,5 %
En cas d'obtention de taux de fuite non conforme aux attendus, les fuites doivent être repérées (voir fiche de test 3b-QO)		
OBSERVATIONS		
Application de la méthode ☉ Cette méthode permet de contrôler indifféremment des isolateurs souples ou rigides qui sont en surpression par rapport au local environnant. Conseil de réalisation du test ☉ Le test d'étanchéité sur isolateur en surpression, par chute de pression, permet de quantifier le risque pour la sécurité de l'opérateur lors des cycles de stérilisation de surface ou lors de la manipulation de produits toxiques. ☉ Pendant le test, ne pas placer l'isolateur près d'une source de chaleur. ☉ S'il y a un doute sur la stabilité de la pression du local, faire un enregistrement toutes les secondes de la pression de la salle (pression de référence pour le test) en parallèle.	☉ On peut minimiser l'influence d'une éventuelle variation de température sur le résultat, en réalisant un test sur une très courte durée. Toutefois, la limite est imposée par la précision des appareils de mesure et par la classe de l'enceinte (taux de fuite faible pour une classe d'étanchéité élevée). ☉ Il est admis de répéter la phase gonflage et stabilisation plusieurs fois avant d'effectuer le test. ☉ En cas de raccordement de l'isolateur avec d'autres équipements (comme un autoclave), il faut également déterminer le taux de fuite de l'interface de chaque équipement raccordé à l'isolateur. ☉ Lors de la réalisation de chaque test d'étanchéité, les manchettes et hémisphandres doivent être installés dans la même configuration.	