

## Salles propres : ISO14644...Et quoi d'autre?

**Mise à jour : juin 2009**

➤ **Rappel sur les dernières normes applicables pour les salles propres :**

RÉFÉRENCE	TITRE	DATE
ISO 14644-1	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 1 : Classification de la propreté de l'air	1999
ISO 14644-2	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	2000
ISO 14644-3	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 3 : Méthodes d'essai	2005
ISO 14644-4	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement	2001
ISO 14644-5	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 5 : Exploitation	2004
ISO 14644-6	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 6 : Vocabulaire	2007
ISO 14644-7	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 7 : Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements)	2004
ISO 14644-8	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 8 : Classification de la contamination moléculaire aéroportée	2006
ISO/DIS 14644-9	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 9 : Classification de la propreté particulaire des surfaces	2009
ISO 14698-1	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Maîtrise de la biocontamination -- Partie 1 : Principes généraux et méthodes	2003
ISO 14698-2 (+AC1 : Technical Corrigendum 1:2004)	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Maîtrise de la biocontamination -- Partie 2 : Évaluation et interprétation des données de biocontamination	2003

➤ **Pourquoi une validation pour les salles propres?**

La maîtrise de la contamination (particules, poussières, bactéries, humidité...) sur certains dispositifs médicaux est une préoccupation importante pour les fabricants. Certaines propriétés des dispositifs médicaux peuvent être fortement influencées par l'environnement pendant la fabrication.

Comme le niveau de contamination ne peut pas toujours être vérifié à 100% sur les produits, et comme les salles propres font partie des équipements de fabrication qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits, une validation est nécessaire.

Par exemple :

Les résultats des tests de biocharge, la maîtrise du processus de stérilisation sont directement liés aux conditions d'environnement pendant toutes les étapes de fabrication, et particulièrement lors du nettoyage et du conditionnement finals. Dans ce cas, une validation des processus de nettoyage, conditionnement et stérilisation est nécessaire. Par ailleurs, les fabricants doivent démontrer que l'environnement qui permet de maintenir un risque faible de contamination du produit a été validé et que les exigences prédéterminées sont atteintes à chaque instant, et pour tous les produits fabriqués. Comme le suivi et l'enregistrement en continu de tous les paramètres du processus seraient difficiles et/ou sont trop chers à mettre en oeuvre, il est plus approprié de choisir une approche par la validation.

➤ **Approche pratique pour la validation de salles propres : les différentes étapes**

- Former une équipe pluridisciplinaire pour la validation : incluant des ressources internes et externes.
- Planifier l'approche et définir les exigences : pour le process (taux de particules, vitesse des flux d'air...) mais aussi pour les produits (implants, composant du conditionnement...).
- Identifier et décrire les process : quels produits pénètrent dans quelles zones, quelles sont les fonctions assurées (filtration, chauffage...).
- Spécifier les paramètres du process et les données de sortie attendues : physiques, microbiennes...etc
- Décider s'il faudra vérifier ou valider : pour la suite nous ferons l'hypothèse qu'il faut valider.
- Créer ou mettre à jour votre plan directeur de validation : inclure vos équipements de salle propre.
- Sélectionner les méthodes et les outils pour la validation : en faisant référence aux normes applicables, guides, à la littérature d'origine interne ou externe
- Créer les protocoles de validation : basés encore sur les normes et les guides...
- Réaliser la Qualification d'Installation (QI), la Qualification Opérationnelle (QO), la Qualification de Performance (QP) et enregistrer les résultats : la décision finale devra être claire (une acceptation avec des limites réduites peut être envisagée) et ne pas oublier de mettre à jour vos enregistrements qualité et/ou procédures (attestations de formation, matrice de qualification, procédures de travail et de maintenance ...).
- Définir et mettre en place les exigences de suivi et de contrôle du process : limites d'alerte, limites de non conformité, règles de prélèvement et d'échantillonnage, re-validation...

➤ **Contenu d'un rapport de validation de salle propre et indicateurs de suivi habituels ("Key Process Indicators" = indicateurs clés de suivi du processus)**

**QI :**

Pour chaque salle propre, préparer et remplir une checklist avec les schémas d'implantation, schémas électriques, etc...pour chaque sous-ensemble listé ci-dessous.

La checklist individuelle de chaque composant inclut un espace pour enregistrer l'information, ainsi que tout écart détecté au cours de la vérification de l'installation.

Sous-ensembles habituels :

- 1) ventilateur (unité de soufflage)
- 2) Pré-filtres
- 3) Système de chauffage
- 4) Système de réfrigération
- 5) Pré-filtres et filtres HEPA aux bouches de soufflage

Les critères physiques habituels pour les salles propres sont :

- 1) Nom ou référence de la zone
- 2) Classe (ISO5, ISO6, ISO7, ISO8...)
- 3) Surface (m<sup>2</sup>)
- 4) Hauteur (m)
- 5) Pression (Pa)
- 6) Température (+/- 2° C)
- 7) Humidité relative (%)

- 8) Débit d'air (m<sup>3</sup>/h)
- 9) Débit de la reprise d'air (m<sup>3</sup>/h)
- 10) Vitesse des flux laminaires (m/s)
- 11) Air Changes AC/HR +/- 20%

La QI peut être réalisée à deux stades différents (choisissez l'un des deux, et documentez ce choix dans votre rapport) :

- "A la livraison" (juste après fabrication de la salle propre, sans équipement ni personnel à l'intérieur)
- "Au repos" (équipements et machines installés à l'intérieur de la salle, mais pas de production en cours)

#### **QO :**

Reproduisez les scénarii critiques(\*), et mesurez les caractéristiques suivantes : pression différentielle, température, humidité, capteurs de pression pour les filtres HEPA et les préfiltres. Assurez-vous que les critères d'acceptation définis préalablement (lors de la QI) sont atteints. Les points de contrôle typiquement vérifiés sont : marche/arrêt et régulation du système, redémarrage après arrêt de tous les systèmes de ventilation, vannes de soufflage, chauffages, séquences d'arrêt d'urgence, suivi de la température....

Les points d'alarme typiques suivants peuvent être vérifiés : contamination particulaire de l'air, contamination biologique (air, surfaces....), vitesse des flux d'air min/max, pression dans la zone min/max, alarmes de température min/max, système d'arrêt par le détecteur de fumée et alarme, système de sécurité de la ventilation et alarme, alarmes d'humidité haute et basse...

Les essais réalisés en QO devront permettre de tester tout le système de traitement d'air et toutes les données de sortie.

Si le système est asservi par un automate, la QO doit inclure la l'automate de commande et le passage en mode manuel.

#### **QP :**

Dans cette troisième partie, les vérifications réalisées permettent d'attester que la qualité de l'air atteint le niveau d'exigences requis pour les taux particuliers, la température, l'humidité, la contamination microbienne, les niveaux d'éclairage, etc... en fonction des spécifications et de la classe de chaque salle propre.

Les points de contrôle typiques suivants doivent être vérifiés : contamination particulaire de l'air, contamination biologique (air, surfaces....), vitesse des flux d'air, pression dans la zone, température, humidité ...

Comme les salles propres sont souvent des systèmes qui fonctionnent en continu, il est recommandé de faire ce suivi sur 20 jours consécutifs et d'enregistrer les variables de fonctionnement tout au long de cette période en fonctionnement normal.

Les tendances et le comportement du système pourront alors être analysés (et les opérations de maintenance, de nettoyage de la salle propre... pourront alors être définies ou mises à jour dans les procédures dédiées par exemple).

---

(\* ) i.e. Activité maximum acceptable dans la zone : toutes machines en fonctionnement simultanément, important flux d'entrée de matières premières et/ou de produits, nombre de personnes maximum en activité dans la salle au même moment, températures extérieures hautes/basses (été, hiver)...

La QO doit donc être réalisée dans les conditions de fonctionnement "opérationnel" les plus défavorables (avec le personnel et les équipements de production).

La QP est habituellement réalisée sur l'installation à deux stades différents (choisissez l'un des deux et documentez ce choix dans votre rapport) :

- “Au repos” (équipements et machines à l'intérieur de la salle, mais pas de production en cours et pas de personnel dans la salle)
- “En activité” (avec le personnel présent, et les équipements en fonctionnement)

➤ **La validation rétrospective des salles propres est-elle possible ?**

*Extrait (traduit en français) du document original anglais du Global Harmonization Task Force (GHTF), Study Group 3 :*

*“Quality Management Systems - Process Validation Guidance” – January 2004 (\*\*)*

*§ 7 page 12 : “Utilisation des données historiques pour la validation”*

*“La validation d'un process peut être partiellement basée sur l'accumulation des données historiques de production, d'essai, de suivi et des toutes autres données relatives aux produits ou process. Ces données historiques peuvent être trouvées dans les dossiers de lots, cahiers de suivi de production, enregistrements de lot, cartes de contrôle, rapports de contrôle, retours clients, rapports d'incidents, rapports de SAV, et rapports d'audits. Une validation totale basée sur les données historiques n'est pas possible si les données nécessaires n'ont pas toutes été collectées, ou si elles n'ont pas été collectées pour permettre d'être correctement analysées. Les données historiques de production de type “passe/ne passe pas” ne sont généralement pas appropriées.*

*Si les données collectées sont jugées adéquates et représentatives, une analyse peut alors être menée selon un protocole défini afin de déterminer si le process a fonctionné dans un cadre maîtrisé et s'il a permis de fabriquer de manière constante des produits atteignant les spécifications prédéterminées. L'analyse devra être documentée.*

*Les termes “validation rétrospective”, “validation concomitante” et “validation prospective” sont souvent utilisés. Toute validation peut faire appel à des données historiques dans les conditions définies ci-dessus, quel que soit le terme utilisé.”*

Pour les salles propres, les données nécessaires pour la réalisation rétrospective de la QI et de la QP devraient être plus faciles à collecter que celles requises pour la QO.

Si, par le passé, vous n'avez réalisé aucune évaluation des performances de la salle propre, ou si vous n'en avez effectué qu'un petit nombre, vous allez certainement devoir suivre la démarche de validation depuis le début comme pour un nouvel équipement.

Si vous aviez l'habitude de suivre certains paramètres de l'installation (contamination particulaire, vitesse des flux d'air, contamination microbienne de l'air et/ou des surfaces mais aussi des produits...) avec une méthodologie adaptée et une tracabilité suffisante, vous pourrez peut être apporter les éléments attendus dans la QI et la QP.

Mais la partie la plus difficile sera la réalisation de la QO et la démonstration que les données d'entrée et de sortie attendues de la QO sont conformes avec les données disponibles.

Dans tous les cas, la validation du process devra être initiée selon une méthode de “validation concomitante” ou de “validation prospective”, avec l'identification préalable des exigences et des résultats attendus. C'est alors qu'en se basant sur une “validation rétrospective”, vous pourrez démontrer si vous êtes conforme à ces exigences, ou vous pourrez déclarer que l'équipement est immédiatement validé pour un domaine plus restrictif (zone, classe, propreté du produit...). Il sera ensuite possible d'étendre cette validation par étapes avec une méthodologie planifiée.

---

(\*\*) Document complet téléchargeable à l'adresse suivante :

[http://www.ghtf.org/documents/sq3/sq3\\_fd\\_n99-10\\_edition2.pdf](http://www.ghtf.org/documents/sq3/sq3_fd_n99-10_edition2.pdf)

➤ **BPF Européennes :**

Même si elles ne s'appliquent pas directement aux dispositifs médicaux, les BPF Européennes (Annexe 1 : production de médicaments stériles – mai 2003) peuvent être prises en référence pour étayer la démarche et apporter des éléments factuels (par exemple, valeurs limites d'acceptation concernant les contaminations particulières de l'air ou la contamination des gants...etc).

On trouve même des relations avec la norme ISO14644-1 dans certains cas.  
Vous trouverez plus d'information (en anglais) à l'adresse suivante :

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/revan1vol4\\_3.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/revan1vol4_3.pdf)

**Auteurs :**

Denys DURAND-VIEL  
**Responsable Activité Médicale**

Thomas SALOMON,  
**Responsable d'Audit pour les dispositifs médicaux,**

TÜV Rheinland France  
Tel : 01 40 92 23 06  
Fax : 01 40 92 06 19  
Denys.durand-viel@fr.tuv.com

[www.tuv.fr](http://www.tuv.fr)

