

Mesurer l'aptitude d'un équipement à être utilisé en salle propre

Christian Poinso et
Nadège Boucard,
Groupe Icare

Comment s'assurer que l'introduction d'un nouvel équipement dans sa salle propre n'aura pas d'incidence sur la qualité de l'air ? Il est recommandé pour cela d'anticiper les effets potentiels de cette installation dès la conception ou l'achat de l'équipement. Le Groupe Icare nous explique comment.

Comptage particulaire sous flux sur une pompe péristaltique du commerce avant introduction en salle propre.

Dans les entreprises de fabrication de dispositifs médicaux et de médicaments, la maîtrise de la contamination est un enjeu majeur pour garantir la qualité des produits et la sécurité des patients. De ce fait, certaines opérations de fabrication sont réalisées en salle propre. Il s'agit d'un environnement dont la qualité de l'air doit être maîtrisée. Cet environnement de fabrication est classé selon la propreté particulaire de l'air en fonction du nombre et de la taille des particules en présence (voir NF EN ISO 14644-1).

Il existe plusieurs sources de pollution dans une salle propre, les principales étant le personnel et les équipements. En ce qui concerne plus particulièrement les équipements, les matériaux entrant dans la composition des dispositifs de protection, des machines ou encore les consommables sont générateurs de particules et les mouvements mécaniques, les émissions de chaleur, les déplacements humains, les flux d'air, les champs électromagnétiques... sont des vecteurs de la contamination particulaire.

Les installations de traitement de l'air des salles propres sont dimensionnées et réglées pour répondre au besoin de propreté particulaire de l'air en zone de production dans une configuration définie. Cette configuration peut toutefois être amenée à évoluer, notamment en cas d'installation d'un nouvel équipement. Le fabricant doit alors s'assurer que cette installation n'aura pas d'incidence sur la qualité de l'air.

Jusqu'à présent et dans la majorité des cas, les fabricants constataient les effets de ces changements lors du contrôle de la salle propre une fois l'installation effectuée. Il est désormais possible d'anticiper ces effets dès la conception ou l'achat de l'équipement.

Une méthodologie d'évaluation décrite dans la norme ISO 14644-14

Pour répondre aux problématiques d'introduction de nouveaux équipements en zones classées sans compromettre la propreté de l'environnement, la récente norme NF EN ISO 14644-14 de novembre 2016 décrit une méthodologie pour l'évaluation.

Prenons l'exemple d'un fabricant de dispositifs médicaux souhaitant installer une ligne d'assemblage de flacons en salle ISO 7.

Dès la conception de cet équipement sur-mesure, un accord doit être établi entre le donneur d'ordre et le fabricant de la machine sur :

- l'étendue granulométrique à considérer (entre 0,1 µm et 5 µm),
- les éléments à tester,
- le mode de fonctionnement.

Le choix de l'étendue granulométrique est relatif à l'environnement dans lequel l'équipement sera installé. Comme la distribution granulométrique n'est pas connue à l'avance, il est nécessaire de mesurer plusieurs étendues granulométriques ; il est recommandé de sélectionner 3 étendues larges.

Le mode de fonctionnement représentatif à considérer pour le mesurage doit permettre la détection



Source : Icare

des sources de contamination. Par exemple, avec ou sans produit, vitesse de fonctionnement, temps de pré-conditionnement... Pour une machine d'assemblage, il faudra certainement envisager de réaliser les mesures en présence des flacons et des bouchons, à la vitesse maximale et en charge maximale (trémies en capacité maximale).

Ces différents points doivent faire partie du cahier des charges initial de l'équipement. Le fabricant de la machine pourra ajuster la conception de l'équipement aux besoins spécifiques.

Lors de l'installation ou avant de réaliser des mesures, une première inspection permettra d'identifier une contamination résiduelle visible après les opérations de retrait des emballages, d'assemblage, de connexion, de nettoyage... Il s'agit uniquement d'une évaluation qualitative. Celle-ci doit être enregistrée.

Un facteur clé : la concentration de particules en suspension dans l'air

L'évaluation de la compatibilité d'un équipement à entrer en salle propre repose sur la concentration de particules en suspension dans l'air.

Pour réaliser les mesures, l'équipement devra être placé dans un environnement d'essai de classe ISO plus propre d'une classe que la zone d'utilisation prévue. Dans notre exemple, l'environnement d'es-

saï devra être classé ISO 6 car l'environnement prévu pour la machine d'assemblage est de classe ISO 7. D'autres paramètres seront à respecter comme la vitesse d'écoulement d'air [0,3 - 0,5] m.s⁻¹, la température [18 - 25] °C et l'humidité relative [30 - 70] %.

L'objectif est de pouvoir mesurer la contamination émise par l'équipement dans un niveau de fond au moins une classe N plus propre que la salle propre où sera utilisé l'équipement, sans qu'aucune autre source d'émission de particules ne soit introduite dans cet environnement d'essai.

Les mesures sont réalisées à l'aide d'un compteur de particules en suspension dans l'air utilisant la diffusion de la lumière à un débit normalisé de 28,3 L / minute.

Le premier niveau de mesurage consiste à identifier les localisations des sources à forte émission de particules. Le compteur est utilisé en mode sonore et l'ensemble des zones de l'équipement est balayé. Il s'agit d'un mesurage qualitatif uniquement.

Après cette identification approximative, l'objectif est de définir précisément les emplacements à forte émission de particules. Toujours à l'aide d'un compteur de particules, des mesures de concentration particulière sont réalisées aux emplacements identifiés précédemment. Cela va permettre de hiérarchiser les emplacements à forte émission de particules et de sélectionner l'emplacement le plus



Source : Icare

Christian Poinot,
Président
et directeur scientifique
du groupe Icare



Source : Icare

Nadège Boucard,
expert technique au
sein du groupe Icare

4 DOMAINES D'EXCELLENCE

IMPLANT ET PROTHÈSE
MATÉRIEL ET INSTRUMENTATION MÉDICO-CHIRURGICALE

MÉDICAMENT DE THÉRAPIE INNOVANTE
DISPOSITIF MÉDICAL COMBINÉ

INNOVER EN SANTÉ VOTRE ÉCOSYSTÈME

TEMIS
santé
BESANCON
TECHNOPOLE MICROTECHNIQUE & SCIENTIFIQUE
MEMBRE DU CLUSTER INNOV'HEALTH

► RECHERCHE D'EXCELLENCE

Innovations technologiques, Biothérapies

Pôle de cancérologie et biologie

Institut **FEMTO-ST** (UMR - CNRS) :
Biom@x, **Microsystèmes**, **protéomique**,
micro-robotique, **biomécanique**,
e-santé, optique

Institut de **Bioingénierie cellulaire
et tissulaire** (UMR - Inserm) :
MTI, Bioproduction clinique

Labex Lipstic

► FORMATION TRANSDISCIPLINAIRE

ISIFC : Institut d'ingénieurs
en dispositif médical

UFR Médecine - Pharmacie
(5 900 étudiants)

ENSMM : Mécanique,
Microtechniques et Design



VOUS ACCUEILLE
SUR MEDFIT
STRASBOURG
LES 26 ET 27 JUIN 2018

► 150 ENTREPRISES

Affaires réglementaires

Développement clinique

Ingénierie multitechnologique

Microtechniques

Télémédecine

Design

► TEMIS TECHNOPOLE

Parc d'innovation (250 ha)

Incubateur, pépinière, hôtel d'entreprises

Terrains & Immobilier dédié

Ingénierie de projets

► TRANSFERT ET VALORISATION

Bio Innovation : centre de développement
de nouveaux produits - 4 000 m²

Centre d'**Investigation Clinique** - Inserm

**Établissement Français du Sang
Bourgogne-Franche-Comté**

SATT Grand Est

► PÔLE DE COMPÉTITIVITÉ DES MICROTECHNIQUES

75 projets labellisés

Pancréas artificiel, valves intelligentes, larynx
artificiel, traitements innovants des cancers



**BESANCON
Bourgogne-Franche-Comté
FRENCH TECH**



www.temis.org

Grand Besançon
Créateur de valeurs

**RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE**



Porté par les startups du médical, l'écosystème du Grand Besançon rejoint la French Tech et intègre le réseau Health Tech France

critique qui sera considéré pour le mesurage d'aptitude à l'emploi. D'autres points d'intérêt particulier peuvent être ajoutés pour prendre en considération des risques identifiés lors de l'analyse de risques par exemple.

Mesurage d'aptitude à l'emploi : quelques exemples

Le mesurage d'aptitude à l'emploi est réalisé au moins à l'emplacement le plus critique.

Plusieurs paramètres tels que l'étendue granulométrique, le mode de fonctionnement de l'équipement, le positionnement du compteur de particule, le volume et la durée d'échantillonnage devront être spécifiés. Le nombre de lectures indépendantes par emplacement de mesurage individuel doit être supérieur ou égal à 100 pour des raisons statistiques.

A l'issue des mesures, les données sont traitées statistiquement. La moyenne et l'écart-type sont calculés. En fonction de la moyenne obtenue par point et par taille de particule, la loi statistique utilisée sera différente.

Pour un point de prélèvement critique identifié sur la machine d'assemblage, 100 mesures ont été relevées. Dans le tableau ci-dessus, les moyennes et écarts-types par taille de particule sont calculés.

Si la moyenne est supérieure à 10, on calcule la limite de confiance supérieure (Pu) pour un niveau de confiance de 95%.

Exemple pour la taille de particule $\geq 0,1 \mu\text{m}$

$$Pu = \bar{x} + 1,66 \times \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$\bar{x}$: moyenne ; S : écart-type ; n : nombre de lecture

$$\text{soit } Pu = 15326,23 + 1,66 \times (562,36 / \sqrt{100}) = 15419,58$$

Cette valeur est utilisée pour calculer la valeur z. Si la valeur z calculée est supérieure à 1,645, la limite de classe G ne sera pas dépassée avec un niveau de confiance de 95%

$$z = \sqrt{n} \frac{G - Pu}{S}$$

Moyennes et écarts-types par taille de particule

Taille de particules	$\geq 0,1 \mu\text{m}$	$\geq 0,2 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$
Valeur moyenne, $\bar{x}$	15326,23	2357,44	7,98
Statut moyenne	> 10	> 10	≤ 10
Ecart-type, S	562,36	125,69	2,18

G : nombre de particules maximal admissible pour l'étendue granulométrique considérée pour la classe ISO N. Cette valeur est relevée dans le tableau A.3 de la norme.

$$\text{soit } z = \sqrt{100} \times (28\,321 - 15\,419,58) / 562,36 = 229,41 > 1,645$$

Exemple pour la taille de particule $\geq 0,2 \mu\text{m}$

$$Pu = 2378,3 ; z = 344,79 > 1,645$$

Pour ces deux tailles de particule, la condition du niveau de confiance est satisfaite pour la classe ISO 6.

Si la moyenne est inférieure ou égale à 10, la loi de Poissons est utilisée pour déterminer la limite supérieure de confiance. Les valeurs Pu sont répertoriées le tableau 1 de la norme.

Exemple pour la taille de particule $\geq 5 \mu\text{m}$

$$Pu = 13 ; z = \sqrt{100} \times (8,28 - 13) / 2,18 = -21,65 < 1,645$$

Comme la valeur z ne satisfait pas à la condition du niveau de confiance, la limite de classe G pour une classe supérieure doit être prise en compte. Pour la classe ISO7, la limite de classe est 83 particules pour la taille $\geq 5 \mu\text{m}$ donc :

$$z = \sqrt{100} \times (83 - 13) / 2,18 = 321,1 > 1,645$$

En synthèse, pour les étendues granulométriques évaluées, les numéros de classe ISO sont établis comme suit :

$\geq 0,1 \mu\text{m}$ Classe ISO 6

$\geq 0,2 \mu\text{m}$ Classe ISO 6

$\geq 5 \mu\text{m}$ Classe ISO 7

La machine d'assemblage peut être déclarée apte à une utilisation en salle propre de classe ISO 7 ($\geq 5 \mu\text{m}$). La classe la plus élevée doit être retenue.

Cette démarche peut s'appliquer à des équipements de production, des équipements de mesure, des consommables avant leur introduction en salle propre. Elle permet de mieux appréhender les risques et d'apporter des actions correctives en amont de leur utilisation. L'intérêt d'intégrer cette démarche lors de la conception ou de l'achat d'un nouvel équipement est de pouvoir ajuster certaines fonctionnalités ou d'apporter des solutions pour réduire la contamination particulaire le cas échéant.

Il est admis que le niveau de contamination particulaire émis par un équipement évolue au cours de son cycle de vie. En phase de rodage, l'émission de particules diminue lorsque les éléments mobiles commencent à fonctionner. Une phase de régime établi se caractérise par une émission de valeur moyenne. En phase de détérioration, l'usure des composants aboutit à une émission particulaire plus élevée. Il est donc important d'associer cette démarche d'évaluation de l'émission particulaire d'un équipement tout au long du cycle de vie de l'équipement, lors des exercices de requalification.

eg

www.groupeicare.com

Équipement de remplissage de milieux de culture au Laboratoire Icare.



Source : Joel Damase-Icare