

Validation d'un isolateur pour préparation de cytostatiques

M. Ackermann, F. Grossrieder, V. Herrera, JF. Saâdi, H. Ing, F. Sadeghipour, P. Bonnabry.
Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14, Suisse

Introduction

Un isolateur à pression négative est un système clos permettant la reconstitution des cytostatiques en offrant une protection optimale de l'opérateur et du produit. Ces préparations doivent être conformes à la monographie *Préparation des produits stériles* (Pharmacopée Européenne). L'assurance de la stérilité passe par un procédé de production selon les principes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui doit être validé. Ce travail a eu pour objectif d'effectuer la validation de deux isolateurs à pression négative avant leur mise en service.

Méthode

La validation d'un isolateur s'effectue en 3 étapes : 1. Qualification de l'Installation (QI),
2. Qualification Opérationnelle (QO),
3. Qualification de Performance (QP).

Chaque étape de qualification comprend un certain nombre de tests à effectuer comme décrit ci-dessous. Pour chaque test, le but, la méthode, le critère d'acceptation et l'équipement doivent être décrits dans un protocole de validation microbiologiques. Les intervalles de conformité selon les BPF Européennes pour les différents tests sont présentés dans le tableau 1.

Classe	Microorganismes vivants UFC / m ³	Ecouvillon sur boîte de Pétri UFC / plaque	Gélose de contact UFC / plaque	Empreinte de gants (5 doigts) UFC / gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	< 10	< 5	< 5	< 5

UFC : unité formant 1 colonie

QI

- ☞ Vérifier les différents composants de l'équipement et leur juste installation
- ☞ Lister les équipements nécessaires pour les tests et joindre les certificats de ces équipements
- ☞ Identifier l'équipement reçu (pex: fiche technique, manuel opératoire, isolateur, kit d'étanchéité,...)
- ☞ Vérifier la présence et validité de tout élément (test documentation)

QO

- ☞ Contrôle des vitesses d'air et des débits
- ☞ Contrôle de la pression et des indicateurs manométriques
- ☞ Test d'intégrité des filtres HEPA
- ☞ Test de comptage des particules dans l'isolateur
- ☞ Test d'étanchéité de l'enceinte
- ☞ Test de fonctionnement des alarmes

QP

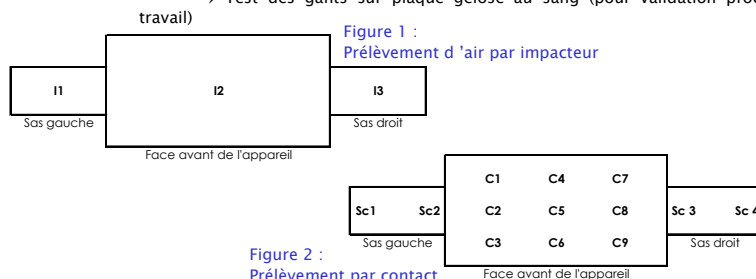
- ☞ Visualisation des flux d'air
- ☞ Contrôles microbiologiques pour valider :
 - ☞ Le processus de nettoyage
 - ☞ Le processus de travail (entrée du matériel dans l'isolateur et préparations avec des milieux de culture)
 - Prélèvement d'air par impacteur sur plaques GTS + neutralisant (cf figure 1)
 - 1) → Prélèvement par contact sur toutes les surfaces (Count-Tact® Gélose /Agar)
 - Ecouvillons déposés sur plaques GTS + neutralisant
 - Milieux de culture avec tryptocase-soja pour valider le déballeage du matériel stérile dans le sas Classe B (pour validation processus travail)
 - Test des gants sur plaque gélose au sang (pour validation processus travail)

Plan de prélèvement

- A : Sc1 à Sc4 et C1 à C9 sur les surfaces planes (cf figure 2)
 B : Sp1 à Sp4 ; P1 à P9 ; L1 à L4 et V1 à V3 sur les parois verticales :
 Sp1 et Sp2 sur paroi sas gauche : Sp1 sur la porte du sas en liaison avec l'enceinte et Sp2 sur la paroi
 Sp3 et Sp4 sur paroi sas droit : Sp3 sur la porte du sas en liaison avec l'enceinte et Sp4 sur la paroi
 P1 à P9 : sur la paroi du fond de l'isolateur, répartie de la même manière que C1 à C9
 L1 et L2 sur la paroi latérale gauche : L1 au-dessus de la porte et L2 sur la porte
 L3 et L4 sur la paroi latérale droite : L3 au-dessus de la porte et L4 sur la porte
 V1 à V3 sur la vitre frontale : V1 entre les deux manchettes au centre
 V2 au-dessus de la manchette gauche et V3 dans le coin en bas à droite

Plan d'écouvillonnage

- E1, E2, E3, E4 : écouvillonnages à effectuer dans l'enceinte de travail
 E1 : coin devant en bas à gauche
 E2 : coin derrière en haut à droite
 E3 : derrière la lampe
 E4 : sur la vitre frontale autour de la manchette gauche



Résultats

Les résultats des tests de QI et QO étaient tous conformes. En revanche, pour les tests microbiologiques, un résultat fut non conforme lors de la validation du processus de nettoyage au jour 1 :

→ 1 UFC dans l'enceinte de l'isolateur (classe A) identifiée par prélèvement d'air par impacteur,

⇒ **La mesure prise :**

- ☑ effectuer un nettoyage de fond
- ☑ refaire le test en question pour obtenir 3 résultats conformes 3 jours de suite.

Le test effectué en supplément fut conforme aux normes d'acceptation.

Discussion

La présente validation a permis de valider notre procédure de travail et de mettre en fonction les isolateurs conformément aux exigences légales. Les résultats de la validation servent aussi de référence pour la maintenance et pour la requalification annuelle.

La validation de mise en service ne remplace pas le suivi microbiologique de chaque production. Avoir un suivi microbiologique de l'environnement permet non seulement une assurance de la qualité de la production mais également de la qualité du travail des opérateurs.

Il est important de noter que ce type de validation est également valable pour les hottes à flux laminaires d'air horizontal ou vertical, et qu'il est indispensable pour mieux contrôler les conditions de production aseptique, quel que soit l'équipement utilisé.

Avantages et désavantages de l'isolateur à pression négative par rapport à une hotte à flux laminaire d'air

Avantages

- Meilleure protection du personnel, car barrière physique totale
- Pas sensible au mouvement de l'air ambiant
- Flux turbulent
- Accès à la salle plus rapide (moins de sas à franchir)
- Habillage plus simple car environnement classe C
- Filtre HEPA aussi dans le SAS (classe B)
- Coût de fonctionnement moindre, car environnement classe C



Image 1. Isolateur à pression négative

Inconvénients

- Nécessite une personne supplémentaire qui installe le matériel dans les sas
- Coût d'achat un peu plus élevé que celui d'un flux laminaire vertical.
- Coûts de maintenance plus élevés
- Rotation régulière pour les opérateurs pour éviter le risque de mal de dos ou d'épaule à cause de la position très figée.