

# Technologie des isolateurs

P. Rohrbach, CH Verdun  
M. Talla, CH Le Fontenoy, Chartres

## 1 Définition de l'isolateur

Un isolateur répond à 2 notions essentielles

- le confinement (volume clos bactériologiquement étanche)
- le transfert par l'intermédiaire d'un système de communication avec l'extérieur soit pour introduire des produits dans les enceintes soit pour les sortir, soit pour les manipuler.

L'isolateur fait partie des enceintes à atmosphère contrôlée et doit répondre aux normes de la classe A (Classification GMP EU JO 07/01/97).

L'installation d'un isolateur nécessite une alimentation en fluides (électricité, air comprimé médical propre et sec (Norme : NFS 90-140) et un réseau d'évacuation des vapeurs d'agent stérilisant. L'isolateur est composé de plusieurs éléments : un isolateur principal et un ou plusieurs systèmes de transfert.

## 2 L'isolateur principal

L'isolateur principal sert au stockage, à la fabrication et éventuellement à l'emballage des produits. Les manipulations se font par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants dans les formes « tunnel » ou par l'intermédiaire d'un ou plusieurs hémiscaphandres couplés ou non à des manchettes. La position des manchettes permet d'accéder parfaitement à tout le volume de travail et de manipuler en position assise afin de soulager la tâche des préparateurs. Les gants en néoprène ou butyl sont changés sans rupture de la stérilité de l'enceinte.

L'enveloppe de l'enceinte peut être souple (PVC translucide) ou rigide (PMMA - verre acrylique).

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air, pourvu en amont et en aval de filtre haute efficacité (HEPA) pour les particules de l'air. Le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression selon les objectifs de protection fixés et la nature des produits manipulés : pression positive (protection préparation), pression négative (protection manipulateur) dans le cadre de manipulation de matière pulvérulente.

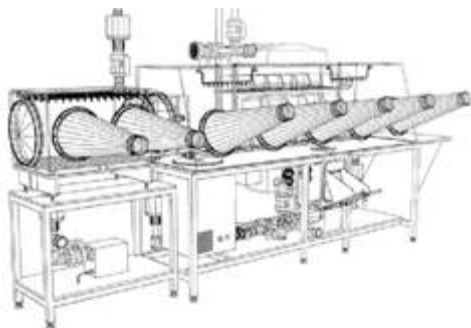
Des préfiltres placés en amont de l'enceinte limitent la saturation des filtres absolus.

### Caractéristiques de l'enveloppe

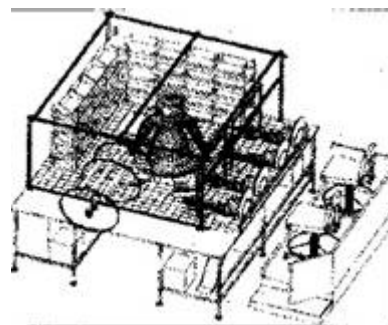
	Souple	Rigide
<b>Ergonomie</b>	+++	++
Confort de manipulation	++	-
Propriétés optiques	-	++
Facilité de nettoyage - Accessibilité	+++	-
<b>Surpression</b>	+++	+++
<b>Dépression</b>	-	+++
<b>Étanchéité</b>	+++	+
Soudures collages	+	?
Risques altération accidentelle	+++	-
Détection et réparation des fuites	++	-
<b>Adaptation à tous les locaux</b>	+++	-
<b>Durée de vie</b>	+	++

### Durée de vie des principaux composants

Désignation	Durée de vie moyenne	Prix moyen HT (Frs)
Préfiltres	1 à 6 mois	40 à 560
Filtre HEPA	2 à 3 ans	900 à 3 200
Gants	2 mois	220
Manchettes	> 2 ans	390 à 780
Joints étanchéité-serrage	1 an	15 à 150
Hémiscaphandre	2 ans	9000
Enveloppe PVC souple	5 ans	8 500 à 16 000
Enveloppe PMMA	> 8 ans	?



Isolateur tunnel - JCE Biotechnologie



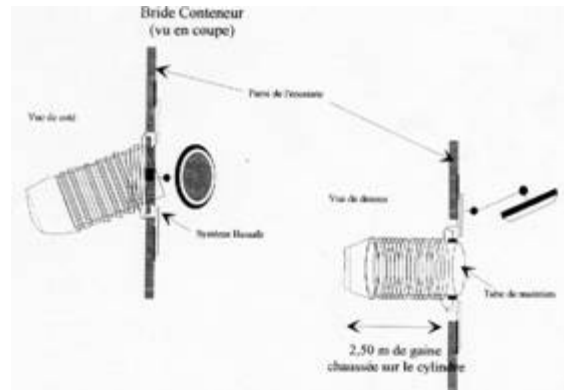
Isolateur avec hémiscaphandre- Esiflufrance

### 3 Les systèmes de transfert

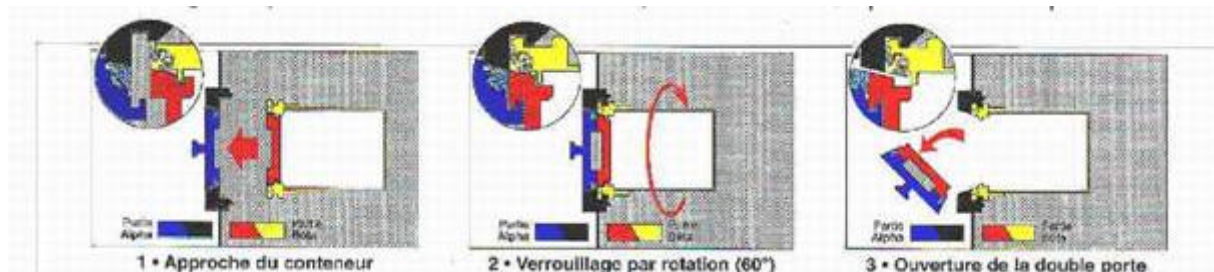
Ces systèmes permettent la stérilisation et/ou l'entrée des produits ainsi que la sortie des préparations et des déchets sans rupture de la stérilité de l'enceinte principale

#### 3.1 Entrée des produits

- Système BIOSAFE® (IDC) : composé d'une partie fixe (porte femelle en acier inoxydable montée sur la paroi de l'isolateur) et d'une partie mobile (conteneur à usage unique stérile muni d'une porte mâle, prolongé par une gaine en polyéthylène (PE) renfermant les produits à entrer). La jonction des deux portes = double porte étanche permettant la communication de 2 espaces stériles. La double porte ne peut être ouverte que si un conteneur est correctement connecté. Grâce à ce système de fermeture inviolable de la porte du conteneur, il n'existe aucun risque de contamination croisée. De plus, les différentes étapes du transfert sont contrôlées électroniquement.



- Système DPTE (La Cahlène) : permet la communication de 2 enceintes stériles grâce à quatre éléments qui agissent par recouvrement mutuel de surface.

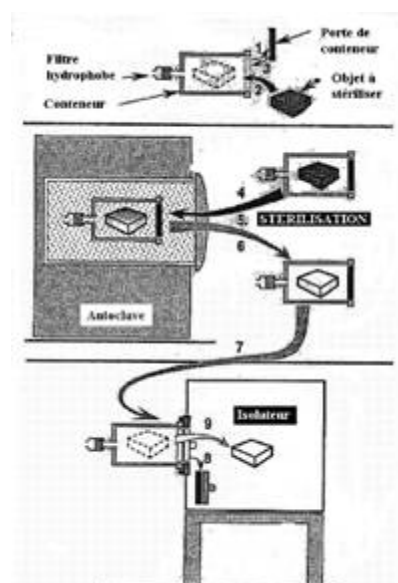


- Conteneur d'urgence : permet des stérilisations courtes en produits ou en matériel.

Il est composé :

- \* d'une porte DPTE permettant sa connexion à l'isolateur.
- \* d'une cape en PVC munie de deux minifiltres HEPA (entrée / sortie) permettant sa stérilisation
- \* d'une grille en inox pour la disposition des produits.

- Conteneur autoclavable : (en acier inoxydable) principalement utilisé pour introduire du matériel (gants néoprène,...) dans un isolateur avec stérilisation préalable dans un autoclave. Il permet aussi la sortie d'objets (le conteneur vide ayant été préalablement autoclavé). Il est muni à son extrémité d'un filtre hydrophobe et sa connexion à l'isolateur est rendue possible grâce à la porte DPTE.



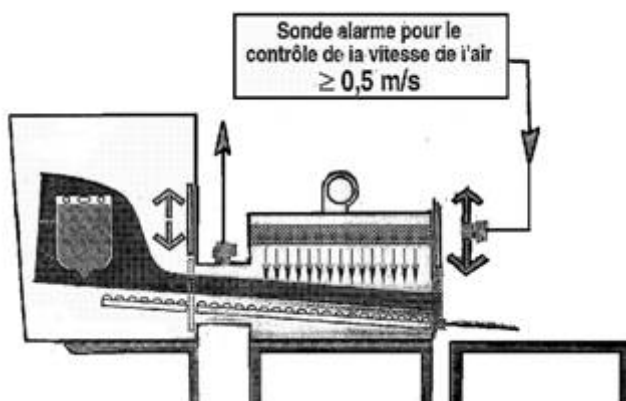
### 3.2 Sortie des préparations

#### - Système de sortie dynamique en surpression (*La Cahlène*)

Ce système est utilisé pour la sortie en continu des préparations. Il garantit tout risque de contamination croisée. Il possède un ventilateur d'entrée d'air, une entrée d'agent stérilisant, d'un filtre HEPA et de deux tubes en PMMA assemblés collés à 65° formant un toboggan pour la sortie des préparations.

Deux sondes de vitesse installées en entrée / sortie du sas permettent de garantir la présence d'un flux d'air et par conséquent une cascade de pression pour s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination aéroportée en retour avec une pression dans le sas supérieure à la pression dans la salle et contamination de l'isolateur avec  $P_{\text{sas}} > P_{\text{isolateur}}$ . Un seuil bas de vitesse déclenche une alarme sonore.

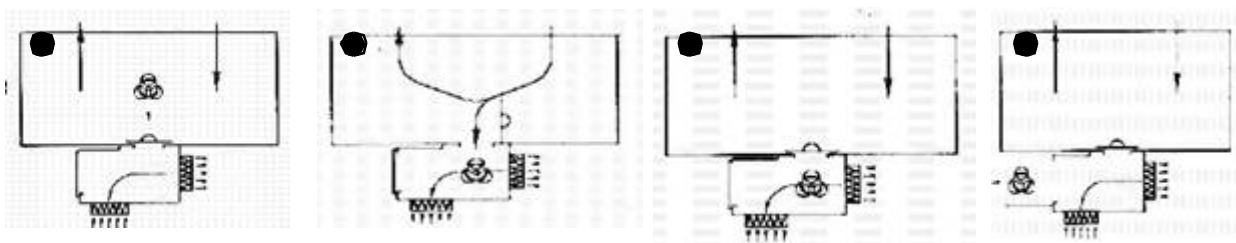
La consigne fixe de vitesse donnée au ventilateur du sas assure une vitesse d'air  $> 0,6 \text{ m/s}$  entre le sas et le local et entre le sas et l'isolateur de travail avec  $P_{\text{sas}} > P_{\text{isolateur}} > P_{\text{salle}}$ .



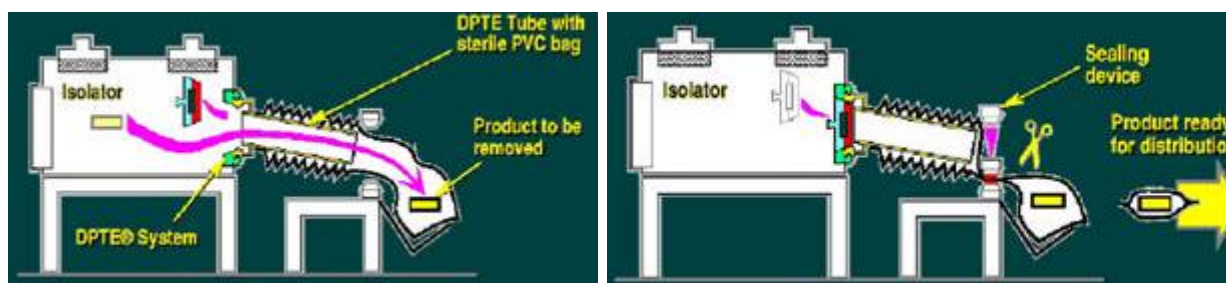
#### - Système de sortie dynamique en dépression (*JCE Biotechnologie*)

La sortie en continue des produits finis peut s'effectuer sans risque de rupture de stérilité de l'isolateur et sans rejet extérieur grâce à une ventilation filtration HEPA autonome fonctionnant en pression négative.

Taux de renouvellement d'air est compris entre 200 et 300 (V/h) Pression de Fonctionnement 40/60 Pa. Validé FS 209E - Classe 100. Stérilisable.



Système TUBING® (*La Cahlène*) : il est composé de 40 mètres de gaine polyéthylène transparente radiostérilisée, montée sur un ensemble goulotte – DPTE. Ce système non réutilisable permet la sortie de 200 à 250 poches.



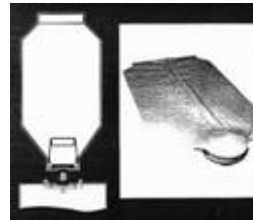
- Sortie BIOSAFE® (IDC) Une goulotte permet le maintien d'une gaine en PE stérile, de 3,5 m, plissée sur toute la longueur du cylindre. La goulotte pré-stérilisée est stockée à l'intérieur de l'isolateur. La connexion des deux éléments est rendue possible grâce à la porte Biosafe®.



### 3.3 Evacuation des déchets

- Conteneur d'évacuation DPTE (*La Cahlène*) : constitué d'une partie rigide (capacité 60 litres) permettant la mise en place d'un sac pré-stérilisé (irradiation ou oxyde d'éthylène) et d'une partie souple (soufflet) sur laquelle sont montés deux minifiltres HEPA permettant la stérilisation du conteneur (connexion DPTE).

- BêtaBag® (*La Cahlène*) : permet l'évacuation des déchets sous continuité de confinement. Il s'agit d'un système DPTE + sac à usage unique de capacité variable, radiostérilisé.



- Sas d'évacuation en dépression (*JCE Biotechnologie*) stérilisable



- Système BIOSAFE® (IDC)

## 4 Les accessoires

De nombreux éléments complètent l'équipement d'un isolateur : étagères de stockage, barres d'accrochage avec crochets amovibles, prise étanche pour l'alimentation électrique à l'intérieur de l'enceinte (imprimante, balance électronique), soudeuse pour gaine polyéthylène, imprimante, bac réfrigérant, caillebotis, éclairage.

## 5 La stérilisation

La stérilisation de l'enceinte est réalisée par un procédé chimique à basse température. Il s'agit d'une stérilisation de contact réalisée par un agent stérilisant (acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène) sous forme gazeuse. C'est un procédé de décontamination qui dépend de plusieurs paramètres : propriétés chimiques du produit, volume à stériliser, appareil de production des vapeurs, température, temps d'exposition, qualité de l'air comprimé et des filtres HEPA utilisés.

### 5.1 Modes de stérilisation

#### Evaporation en ligne

- Introduction de l'agent stérilisant par le filtre HEPA d'entrée
- Stérilisation de l'isolateur
- Evacuation par le filtre HEPA de sortie

Ex : MAN (*La Cahlène*) CITOMAT (Astec-Microflow), LOGISTE (G.Mercey Ingénierie)

#### Evaporation en recirculation

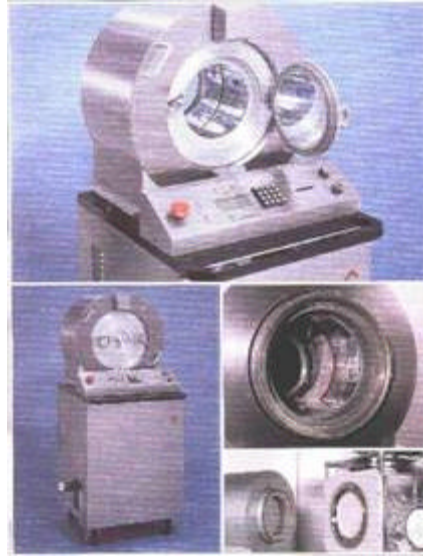
Vaporisation de l'agent stérilisant introduit par le filtre d'entrée traversant l'isolateur et récupéré par le filtre de sortie pour être réinjecté par le filtre d'entrée.

Ex : VHP 1000 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), IPC 2000 (*Sieve*) (APA à 5%)

Nouveau concept de stérilisation de contact : système RDT (Transfert avec Décontamination Rapide) (La Cahlène)

Ce système utilise le procédé de lumière pulsée (PureBright Broad Spectrum Pulsed Light) développé par PurePulse Technologies permettant une décontamination des emballages en quelques secondes assurant ainsi un transfert rapide et fiable des produits et du matériel. La décontamination des surfaces permet d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité de  $10^6$  spores. Les nombreuses applications du système comprennent l'introduction et/ou l'évacuation de produits, matériaux, systèmes de surveillance, milieux de culture....

Des études ont montré la compatibilité de ce procédé de décontamination avec des matériaux tels que le polyéthylène et le polypropylène. Cependant, les applications de ce système en pharmacie hospitalière restent encore à définir.



## 5.2 Les agents stérilisants

### Le peroxyde d'hydrogène

Il possède un pouvoir oxydant fort. Le temps de destruction des spores est deux fois plus long que les temps obtenus avec des produits contenant de l'acide peracétique. Le peroxyde d'hydrogène possède en phase gazeuse, un pouvoir migrant élevé et diffuse à travers certaines matières plastiques (PVC). Il nécessite une phase de désorption augmentant la durée de la stérilisation. Son efficacité liée au taux d'humidité relative de l'enceinte requiert un appareillage coûteux.

### L'acide peracétique

Il est commercialisé sous forme d'un mélange d'acide peracétique, d'acide acétique, de peroxyde d'hydrogène, de catalyseur, de stabilisant et d'eau. Le mélange est un oxydant fort, renforcé par la présence d'acide acétique, et de peroxyde d'hydrogène en excès (SOPROPER<sup>®</sup>, CITANOX<sup>®</sup>, APS 93<sup>®</sup>, ECOBIO<sup>®</sup>).

Le laveur de gaz (ESI FLUFRANCE) permet le piégeage et la neutralisation de l'acide peracétique gazeux contenu dans l'air d'évacuation des enceintes stériles par recirculation de l'air à traiter au travers d'une colonne d'eau neutralisée à l'aide de soude. Il permet d'obtenir une efficacité supérieure à 90% pour un débit d'air de 50 m<sup>3</sup>/h.

## 6 Contrôle du process

### 6.1 Contrôle dynamique

Enregistrement graphique avec alarme par détecteur de seuil haut et bas

- T° du stérilisateur, durée de stérilisation
- T° du réfrigérateur
- Pression dans l'isolateur
- Capteur d'humidité
- Contrôle microbiologique avec résultats différés

Le principe repose sur la filtration d'air à travers une membrane filtrante en gélatine ou sur l'impaction sur un milieu gélosé. Exemple : le système IPC<sup>®</sup> isolateur préleveur contrôle (JCE Biotechnologie) contrôle en permanence l'aérobiocontamination de l'isolateur en utilisant une technique d'impactage direct.

- Comptage particulaire

Le principe repose sur l'étude de la diffusion de la lumière émise par les particules en suspension à partir d'un faisceau laser

### 6.2 Contrôle statique hors qualification

- Etanchéité de l'isolateur et des systèmes de transfert par NH<sub>3</sub> et révélation par le bleu de bromophénol
- Contrôle des filtres : vitesse du flux d'air, comptage particulaire
- Etanchéité des gants : système GLT (La Cahlène)

C'est un système qui permet un contrôle in situ sans rupture de la stérilité et sans arrêt de la fabrication. Le gant est connecté sur un volume clos amené à un niveau de pureté adéquat par balayage de gaz neutre puis un analyseur mesure le taux d'oxygène révélant le niveau de perméabilité du gant. Durée du test: 6 mn par gant

## **7 Evolutions**

Réduction du temps de stérilisation : solution MDI (mélange d'acide peracétique et de peroxyde d'hydrogène en proportion différente du SOPROPER<sup>®</sup>, associé à une meilleure diffusion de l'agent gazeux dans l'enceinte en multipliant les arrivées d'agent stérilisant), système RDT.

Multi conditionnement et entrée directe des dispositifs médicaux stériles :

- diminution du nombre de cycles de stérilisation,
- absence de réexposition à l'agent stérilisant,
- diminution du stockage et du volume des déchets.

Multiplication des systèmes de transfert : travail en flux tendu.