



## La contamination moléculaire entre dans l'ISO 14644

Mars 2007

*Après les contaminations particulières et microbiologiques, les molécules aéroportées sont aujourd'hui montrées du doigt dans la version 8 de l'ISO 14644.*

A l'origine même du terme de « salles propres », la norme ISO 14644-1, lors de sa publication en 1999, en définit le concept : « *Salle dans laquelle la concentration de particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce et, dans laquelle d'autres paramètres pertinents tels que la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient.* »

Depuis lors, le corpus des normes ISO 14644, associé aux normes 14698 relatives à la biocontamination, apparaît comme le référentiel normatif universel sur lequel se fonde toute approche d'harmonisation réglementaire, notamment entreprise dans le secteur pharmaceutique.

Des citations directes apparaissent dès à présent dans l'annexe n°1 des GMP européennes, dans les guidelines FDA et dans les GMP de l'OMS. Les projets réglementaires en cours d'élaboration renforcent encore le phénomène en clarifiant les interdépendances.

A ce jour, la série des normes ISO 14644 est composée de sept parties publiées :

14644-1 (1999) : spécifie la classification de l'air en termes de concentration des particules dans l'air.

14644-2 (2000) : spécifie les exigences pour les essais périodiques visant à démontrer la conformité avec la 14644-1.

14644-3 (2005) : spécifie les méthodes pour caractériser les performances

14644-4 (2001) : spécifie les exigences pour la conception et la construction

14644-5 (2004) : spécifie les exigences pour l'exploitation

14644-7 (2004) : spécifie les exigences de conception, construction, installation, essais et réception des dispositifs séparatifs.

14644-8 (2006) : traite de la classification de la contamination moléculaire aéroportée.

Deux projets de normes, en cours d'élaboration, viendront à terme renforcer le dispositif.

Dans ce contexte, la récente publication dans la série de la norme 14644-8 vient notablement impacter l'aspect normatif des secteurs industriels tels que l'aérospatiale, la microélectronique, la pharmacie, les dispositifs médicaux, l'agro-alimentaire et la santé.

La prise en compte de l'aspect moléculaire représente une extension importante d'un domaine jusqu'alors essentiellement focalisé sur l'aspect particulaire et microbiologique. L'évolution par rapport à la préoccupation initiale « poussières » trouve ici toute sa mesure.

L'ISO 14644 traite de la classification de la contamination moléculaire aéroportée (AMC) en termes de concentrations dans l'air de substances chimiques spécifiques et fournit un protocole permettant d'intégrer les méthodes d'essai, l'analyse et les facteurs de pondération dans le temps, dans la spécification en vue d'une classification. Elle ne s'applique qu'aux secteurs industriels où la présence de substances moléculaires aéroportées représente un risque pour le produit ou le procédé.

La classification fait appel à un descripteur désigné par «ISO-AMC» et spécifie la concentration moléculaire aéroportée maximale totale, permise pour une catégorie de contaminants, une substance individuelle ou un groupe de substances.

Le descripteur est exprimé selon le format : Classe N ISO-AMC (X) où N représente le logarithme de la concentration (en  $\text{g}/\text{m}^3$ ) et X la catégorie de contaminant considéré, soit selon de type d'interaction avec le produit (acide, basique, biotoxique,...) soit par référence à un groupe de substances ou une substance individuelle.

Par exemple, le descripteur « Classe-6 ISO-AMC( $\text{NH}_3$ ) » exprime une concentration aéroportée en ammoniac de  $10^{-6} \text{ g}/\text{m}^3$ .

De manière à vérifier la conformité aux exigences de la classification spécifiée, la norme définit alors les essais qui peuvent être mis en oeuvre et le contenu détaillé du rapport d'essai qui doit inclure une déclaration de conformité.

L'ISO 14644 intègre quatre annexes, fournies à titre informatif.

L'annexe A précise les paramètres qui peuvent affecter l'AMC et qui sont à prendre en compte lors des phases de conception ou de maîtrise (air extérieur, matériaux de construction, contamination croisée, exploitation, maintenance et personnel).

L'annexe B constitue un guide de classement des contaminants moléculaires aéroportés en catégories en fonction des réactions chimiques indésirables potentielles.

L'annexe C fournit des conseils sur le choix des méthodes de mesure et d'analyse de la contamination moléculaire.

L'annexe D définit les exigences spécifiques à prendre en compte pour les dispositifs séparatifs, ceux-ci étant susceptibles de générer une contamination, notamment du fait de leurs matériaux.

En passant du particulaire au moléculaire, la norme 14644-8 vient consolider le référentiel normatif applicable aux « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés ». Sa future prise en compte par les instances réglementaires va constituer une étape supplémentaire dans la réelle maîtrise de la contamination intégrant les avancées technologiques en la matière.