

Manual for Bioquell HPV-AQ

Manuel pour le Bioquell HPV-AQ

DIN 02423014

ENGLISH	4
1 OVERVIEW	4
2 HPV BIO-DECONTAMINATION.....	4
2.1 CONDITIONING	4
2.2 GASSING	4
2.3 DWELL.....	4
2.4 AERATION	5
3 USER SAFETY REQUIREMENTS.....	5
3.1 RESPIRATOR USE	5
3.2 HANDLING BIOQUELL HPV-AQ	5
4 EFFICACY	7
5 BIO-DECONTAMINATION CYCLE PROTOCOL, (BCP)	7
5.1 PREPARATION OF THE BCP - STEP 1: PRE-CYCLE PLANNING	8
5.1.1 Target Area Dossier	8
5.1.2 Pre-cycle Planning File	10
5.2 STEP 2: NOTIFICATION.....	11
5.2.1 Personnel Briefing.....	11
5.2.2 Cycle Operator Briefing.....	11
5.2.3 Signage	11
5.3 STEP 3: TARGET ENCLOSURE SEALING	11
5.4 STEP 4: TARGET ENCLOSURE PREPARATION.....	12
5.4.1 Cleaning	12
5.4.2 Absorbent Materials	12
5.4.3 Occluded Surfaces.....	12
5.4.4 Extremes of Temperature.....	12
5.4.5 Active Air-paths	13
5.5 STEP 5: CYCLE START.....	13
5.6 STEP 6: MONITORING.....	13
5.6.1 Leak Monitoring	13
5.6.2 Cycle Monitoring	13
5.7 STEP 7: CYCLE COMPLETION.....	13
5.7.1 Cycle Finish Verification.....	14
5.7.2 Post-cycle Re-entry	14
5.7.3 Cycle Success Criteria.....	14
6 VALIDATED AND NON-VALIDATED USE.....	15
6.1 VALIDATED USE IN ENCLOSURES UP TO 99 M ³	15
6.2 NON-VALIDATED USE	15
6.2.1 Biological Indicators, BIs	16
6.2.2 Chemical Indicators, CIs	17
FRANÇAIS	18
1 PRÉSENTATION.....	18

2	BIODECONTAMINATION A LA VAPEUR DE PEROXYDE D'HYDROGENE	18
2.1	CONDITIONNEMENT	18
2.2	VAPORISATION.....	18
2.3	CONTACT	18
2.4	AÉRATION	19
3	EXIGENCES DE SECURITE POUR LES UTILISATEURS.....	19
3.1	UTILISATION DU RESPIRATEUR	19
3.2	MANIPULATION DU PEROXYDE D'HYDROGENE DE BIOQUELL.....	19
4	EFFICACITÉ	21
5	PROTOCOLE DU CYCLE DE BIODECONTAMINATION, (PCB)	22
5.1	PREPARATION DU PCB - ÉTAPE 1 : PLANIFICATION PRE-CYCLE	23
5.1.1	Dossier sur la zone cible	23
5.1.2	Dossier de planification pré-cycle	24
5.2	ÉTAPE 2 : NOTIFICATION	26
5.2.1	Briefing du personnel.....	26
5.2.2	Briefing des opérateurs du cycle	26
5.2.3	Signalisation.....	26
5.3	ÉTAPE 3 : SCHELLEMENT DE L'ENCEINTE CIBLE	26
5.4	ÉTAPE 4 : PRÉPARATION DE L'ENCEINTE CIBLE	27
5.4.1	Nettoyage	27
5.4.2	Matériaux absorbants	27
5.4.3	Surfaces obstruées	27
5.4.4	Températures extrêmes	27
5.4.5	Voies aériennes actives	28
5.5	ÉTAPE 5 : DÉMARRAGE DU CYCLE	28
5.6	ÉTAPE 6 : SURVEILLANCE	28
5.6.1	Surveillance des fuites.....	28
5.6.2	Surveillance du cycle	29
5.7	ÉTAPE 7 : FIN DU CYCLE.....	29
5.7.1	Vérification de la fin du cycle	29
5.7.2	Rentrée post-cycle	29
5.7.3	Critères de réussite du cycle.....	29
6	USAGE VALIDÉ ET NON VALIDÉ.....	30
6.1	USAGE VALIDE DANS LES ENCEINTES JUSQU'A 99 M ³	30
6.2	USAGE NON VALIDÉ.....	30
6.2.1	Indicateurs biologiques, IB	31
6.2.2	Indicateurs chimiques, IC	32

ENGLISH

1 Overview

Bioquell HPV-AQ has been registered by Bioquell in accordance with the Federal regulations for use in accordance with the instructions listed in this document. The contents may only be used with Bioquell products in line with their user manuals and must not be used for any purpose other than that described.

Before using Bioquell HPV-AQ the operator should ensure that he / she has undergone appropriate training on the specific Bioquell HPV generator and has been certified as such. If unsure, refresher training should be arranged before using the unit to run a bio-decontamination cycle.

2 HPV Bio-decontamination

When bio-decontaminating an enclosure (the “Enclosure”) using hydrogen peroxide vapor (“HPV”), the operator uses the Bioquell HPV generator to inject HPV into the atmosphere of the Enclosure resulting, once saturation conditions have been reached, with the formation of a very thin layer of ‘micro-condensation’ onto every exposed surface within the Enclosure. It is the formation of this microscopic layer of hydrogen peroxide condensate that provides the rapid efficacy of the bio-decontamination process and thus the success of the bio-decontamination cycle itself.

Bioquell’s unique HPV generation technology does not pressurize the Enclosure and thus (with adequate area sealing and monitoring) can be safely deployed across a range of different chambers, rooms or enclosures including those facilities that have not been purpose built and designed for use with gaseous disinfectants.

Upon completion of the active phase of the bio-decontamination cycle the HPV is catalytically converted into oxygen and water vapor (humidity), thus negating the need for post injection extraction of the vapor via the ventilation system.

A typical hydrogen peroxide vapor bio-decontamination cycle is made up of 4 distinct phases, each of which is described below.

2.1 Conditioning

The conditioning phase is made up of internal system tests within the unit along with the heating of the vaporizer in preparation for the start of the gassing cycle.

2.2 Gassing

During the gassing phase the Bioquell HPV generator flash evaporates the Bioquell HPV-AQ to generate HPV which is then injected into an air-stream at a specified rate. The active distribution system injects the HPV into the sealed target enclosure resulting in an increase in the concentration of HPV and, at saturation, producing micro-condensation deposition onto surfaces.

2.3 Dwell

Following the completion of the gassing phase, a pre-established, timed dwell phase results in the HPV circulating throughout the Enclosure ensuring that the HPV disinfectant has sufficient contact time with the biological agents to ensure a successful bio-decontamination.

2.4 Aeration

The aeration phase results in the removal of the HPV from the target area, reducing the vapor concentration to < 1PPM, the OSHA PEL (Permitted Exposure Limit) in the United States. This is typically achieved by the catalytic conversion of the HPV into water vapor and oxygen.

The aeration phase can be accelerated using proprietary Bioquell equipment, designed and tested for this purpose and application. The process can be further accelerated, where appropriate, using the ventilation system serving the Enclosure. However, use of the ventilation to purge any gaseous disinfectant must only be conducted by trained personnel. The restricted access status of the Enclosure may only be revoked upon completion of the aeration phase when the vapor concentration has been verified throughout as < 1PPM or local equivalent exposure level.

3 User Safety Requirements

3.1 Respirator use

In the event of a respirator being required for use with this product, the trained operator conducting the bio-decontamination shall ensure that:

- All respirators are fit for purpose and are fitted with suitable NIOSH approved filters suitable for the perceived breathing hazards.
- All respirator users have undergone appropriate respirator training and have been checked to ensure that they are medically able to wear, and work in the respirator safely and comfortably.

3.2 Handling Bioquell HPV-AQ

- Bioquell HPV-AQ contains the active ingredient hydrogen peroxide. Liquid hydrogen peroxide is classified as corrosive and must be handled with the utmost care and whilst wearing appropriate personnel protection equipment, ("PPE"). After handling, users should remove all PPE immediately and wash their hands before eating, drinking, or using the bathroom. Hydrogen peroxide vapor is also harmful in high concentrations and as such liquid hydrogen peroxide should only be handled in open areas or those that have adequate ventilation.

A summary of the health and safety information concerning liquid hydrogen peroxide is shown below, and any PPE used when handling liquid hydrogen peroxide that is not disposable must be maintained in accordance with manufacturers' recommendations.

Skin 	Contact with the skin causes irritation and possible burns. May also cause discoloration, swelling and the formation of blisters. Prolonged or repeated contact may cause dermatitis. Drench the skin thoroughly with water (and wash with soap if available). If spilled on clothing, remove immediately and wash before reuse. Skin contact may cause discoloration (whiteness) of the skin, but this is only temporary and the skin will quickly recover its normal color, usually within one hour. If symptoms persist, seek medical advice.
Eyes 	Contact is potentially very serious. Eye contact is corrosive and may cause severe burns, corneal damage and blindness. Do NOT allow victim to rub or keep eyes closed. Irrigate with an eye wash kit or water for at least 10 minutes whilst holding the eyelids open. Seek immediate medical advice.
Mouth / Ingestion 	Corrosive and irritating to the mouth, throat, and abdomen. Large doses may cause symptoms of abdominal pain, vomiting, and diarrhea as well as blistering or tissue destruction. Stomach distensions (due to rapid liberation of oxygen), and risk of stomach perforation, convulsions, fluid on the lungs or brain, coma, and death are possible. Do NOT induce vomiting. Rinse mouth thoroughly with water and give the casualty plenty of water to drink. Seek immediate medical advice.
Vapor 	Hydrogen peroxide vapor can cause irritation to the eyes, nose, throat, lungs and skin. Acute damage to the respiratory tract may also occur at high concentrations. More serious consequences include insomnia, nervous tremors with numb extremities, chemical pneumonia, unconsciousness and death. Remove casualty immediately to fresh air, rest and keep warm. Seek immediate medical advice.
Fire 	During a fire, highly toxic gasses may be generated by thermal decomposition. Do not attempt to tackle a hydrogen peroxide fire. Call the fire department and ask for chemical emergency team. (Water only should be used on a hydrogen peroxide fire).

4 Efficacy

Bioquell HPV-AQ is only to be used with Bioquell HPV generators and when used correctly is a highly effective disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria on exposed, pre-cleaned dry non-porous surfaces in fully sealed enclosures. Bioquell HPV-AQ can be used in healthcare, pharmaceutical, defense, university and life sciences sectors including hospitals, office blocks, outdoor sheds, aircraft, retail facilities, restaurants, power stations, schools, factories, laboratories, marine craft, army vehicles, bars, sewage works, nursing homes, pharmaceutical buildings, warehouse/storage facilities, governmental buildings, mobile medical facilities, water treatment plants.

When Bioquell HPV-AQ is used in conjunction with Bioquell HPV generators, the following validated cycles shall apply.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 1 m³, inject 3.1g/min for 55 minutes, followed by a 180 minute dwell, followed by aeration.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 99 m³, inject 10g/min for 150 minutes, followed by a 15 minute dwell, followed by aeration.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures greater than 99 m³ in accordance with instructions in part 6.

When Bioquell HPV-AQ is used in conjunction with the rapid gassing HPV generator, the Bioquell Qube, the following validated cycles shall apply.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 0.5 m³, inject 6g/min until 26g has been injected, followed by a 10 minute dwell, followed by aeration.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 1.1 m³, inject 4g/min until 120g has been injected, followed by a 70 minute dwell, followed by aeration.

This product is designed to be used in Bioquell HPV generation equipment and may not be used with any other equipment other than for which it was designed. Use of this product in any manner other than for which it was designed is strictly prohibited and may not produce the desired results. This product is not to be used as a terminal disinfectant or sterilant for the processing of critical or semi-critical medical devices.

5 Bio-decontamination Cycle Protocol, (BCP)

Prior to commencing a bio-decontamination cycle of any target enclosure the individual responsible for decontaminating the Enclosure (the “Cycle Manager”) must ensure that he / she has adequate and current training and in liaison with the appropriate parties (e.g. the building manager, or supervisor of the proposed Enclosure) a bio-decontamination protocol

has been established. This should cover all aspects of the bio-decontamination cycle and may include, but not be limited to:

- Health and safety considerations;
 - monitoring points and frequency,
 - an evacuation plan,
 - any impact on existing evacuation plans (i.e. will isolation of the target enclosure impact on an active fire escape),
 - target area signage,
 - emergency procedures,
 - PPE required for pre-cycle entry,
 - PPE required for post cycle entry.
- Practical considerations;
 - ventilation configuration within the target area,
 - power requirements,
 - access to the target area,
 - biological indicator regime, if any, and location plan,
 - equipment location plan,
 - sealing of the target area,
 - Any changes to the fabric of the building or ventilation system since the previous bio-decontamination cycle was performed.

The BCP should be comprehensive and may ultimately take the format of a checklist to ensure that every necessary task has been completed by the Cycle Manager. The BCP should relate to the Enclosure and be appropriately detailed, although the contents of the BCP will by necessity vary with the relative complexity of the Enclosure and the frequency of the bio-decontamination. The aim of the BCP is to ensure that each bio-decontamination cycle is run in a safe, considered and efficient manner - and may also form part of a validation process where consistency and repeatability are important.

As standard procedure, prior to undertaking a bio-decontamination cycle the Cycle Manager and any other operators should re-acquaint themselves with this packaging material, the user manual and any additional training materials supplied with the Bioquell HPV generator. These should be read in context with any existing BCPs that have been established for use within the Enclosure, and any applicable local or provincial laws.

For facilities that are undergoing HPV bio-decontamination for the first time a new BCP should be produced. Subsequent bio-decontaminations of the same facility may be conducted using an existing BCP. The following sections provide a template that a typical BCP may follow although it must be noted that each bio-decontamination and target facility are inherently different and, as such, this list is not exhaustive and each prospective cycle must be considered individually and will present its own points to address.

5.1 Preparation of the BCP - Step 1: Pre-cycle planning

5.1.1 Target Area Dossier

In the cycle planning phase the potential target facility must be inspected and a meeting with any appropriate parties arranged in advance of the cycle. Appropriate people to liaise with may include (but are not limited to):

- The responsible person for the target enclosure (e.g. building manager, unit manager, ward sister, matron etc)
- Site security.
- Safety officer.
- Fire officer.
- Quality Control.

The outcome of the Enclosure inspection should allow compilation of a dossier containing such information as.

- Contact details for both the Cycle Manager and any other responsible persons.
- Target area dimensions, layout, and floor plans.
- A list of any areas not within the target enclosure to be designated as restricted access for the duration of the bio-decontamination cycle, e.g. adjacent plant rooms or technical areas.
- A description of the normal purpose of the prospective target area
- Reason for the bio-decontamination and information concerning the nature of any potential contamination present in the area and subsequent PPE requirements.
- Access and security clearance protocols.
- Details of any on-site inductions / training required
- Photographs of the target facility where appropriate.
- Access information for transfer of equipment into (pre-cycle) and out of (post cycle) the target enclosure. This is particularly pertinent in aseptic/GMP or containment applications.
- A description, and where possible/appropriate drawings of the ventilation system serving the target facility, and the status of the system throughout each stage of the cycle. In certain configurations heating, ventilation and air-conditioning, (HVAC), systems have the potential to reduce cycle times by accelerating the aeration phase, but more importantly represent a severe risk of vapor leakage to other areas and, as such, **MUST** be clearly understood before proceeding with any aspect of the bio-decontamination. The following points should be considered:
 - Regardless of the configuration of the HVAC system, it **must** be isolated for the duration of the 'gassing', and 'dwell' phases of the bio-decontamination cycle, either by shutting the system down or by appropriately sealing the inlet and outlet ducts.
 - If the target facility has been designed with gaseous fumigation in mind **and** an appropriate HVAC fumigation protocol is in place then the HVAC system may be re-instated during the aeration phase. Reinstating the HVAC system serves to purge the HPV from the target enclosure and thus accelerate the aeration phase, and ultimately reduce the total cycle time.
 - If the HVAC system serving the target area is common to other areas outside the target area, or if the HVAC system cannot be shutdown within the enclosure then both inlet and outlet ducts must be sealed and remain sealed for the duration of the cycle. The sealing material may only be removed once the cycle has been completed, i.e. the HPV concentration within the target area is <1PPM and safe for personnel re-entry.
 - If the cycle manager is in any doubt as the configuration of the HVAC system then both inlet and extract ducts must be sealed for the duration of the cycle.
- A marked floor plan of the area showing possible vapor leakage paths, areas to be sealed and where signage is to be displayed. Signage must be in the appropriate languages (e.g. English and Spanish) and should display the emergency contact information of the cycle manager and remain in place for the duration of bio-

decontamination cycle. Potential leakage paths to be illustrated on the plan and sealed include, but are not limited to,

- Doors and all access points to the facility (windows, pass through hatches, inspection ports, ill fitting pipe-work).
- All potential access points to any floors above and below the target facility including chutes, electrical risers, chimneys, hatches, damaged/loose flooring, pipe-fittings.
- Damaged, missing, or worn sections of false ceilings within the facility.
- Any potentially damaged areas of the fabric of the target area itself.
- A global plan/sketch of the area surrounding the target enclosure showing evacuation routes and the location of emergency equipment (e.g. fire extinguishers, fire alarm 'break-glass' points, emergency shower/eye-wash stations, telephones).
- An evacuation plan in the event of an emergency listing muster points and a list of appropriate emergency contact telephone numbers including:
 - Cycle manager.
 - Target area responsible person (e.g. Unit Manager / supervisor).
 - On-site emergency personnel (if applicable).
 - Local emergency services (Fire, ambulance, police, hospitals).

Whilst it is essential that all areas are independently assessed for suitability, if there are a number of identical enclosures, or enclosures which are representative of each other, it is not essential that a new or full BCP is completed for every decontamination. However, the Cycle Manager must ensure that all processes and procedures are carried out in accordance with a generic dossier, with any enclosure specific alterations adhered to.

5.1.2 Pre-cycle Planning File

On completion of the target area dossier it should be compiled along with all other pertinent documentation to form a single file. Documents that should be compiled include the following (where applicable).

- A HVAC system bio-decontamination protocol (if applicable).
- Bio-decontamination cycle protocol, BCP, documents from previous cycles within the target area.
- The training records of the cycle manager and all other operators of the Bioquell HPV equipment.
- User manuals and calibration records for the Bioquell HPV generators and pertinent ancillary equipment to be used during the fumigation (e.g. Handheld HPV sensors).

Each facility will have its own protocols and procedures which govern actions on site. The list presented here is a guide and should be used as the basis of the planning file.

5.2 Step 2: Notification

5.2.1 Personnel Briefing

Prior to commencing any HPV bio-decontamination cycle it is of the utmost importance that all personnel who may have access to the target facility are made aware of the process. All staff/personnel should be briefed in-terms of the logistical factors (cycle timings, areas designated out-of-bounds, restricted access areas, monitoring points) and how their normal working practices may be impacted for the cycle duration and, of course, the health and safety aspects of HPV bio-decontamination.

If appropriate a briefing session should be arranged with key personnel that may routinely have access to the target area and they should be made aware of relevant aspects of the bio-decontamination to be performed including:

- Proposed cycle timings and timescales.
- Target enclosure boundaries.
- Other areas that are to be designated restricted access zones.
- Monitoring points during the cycle (e.g. is access required to patient areas adjacent to the target enclosure?).
- Emergency procedures and evacuation routes.
- Any impact on existing emergency procedures (i.e. does the target area obscure an active fire escape route if so alternative arrangements must be made prior to the cycle start).
- A background of HPV and the bio-decontamination process.

When performing a bio-decontamination cycle within a public building where access protocols and restrictions are more difficult to enforce the briefing should be given to relevant facility staff and additional personnel drafted in as appropriate to 'police' doors and access points to the target/restricted areas for the duration of the cycle.

5.2.2 Cycle Operator Briefing

Prior to the cycle start the cycle operators should have a separate briefing in which all aspects of the BCP are discussed in order to ensure that all cycle personnel are familiar with the detail of the proposed bio-decontamination schedule.

5.2.3 Signage

Each access point to the target enclosure must display adequate signage to ensure that no person may gain unauthorized access to the target enclosure. Signs should always adhere to local legislation and requirements.

5.3 Step 3: Target Enclosure Sealing

All possible leakage paths that were identified within the target area dossier must be adequately sealed to prevent leakage of HPV from the target enclosure but also to prevent the ingress of fresh air into the target enclosure that can dilute the HPV and impinge on the efficacy of the cycle. A number of sealing methods may be used including non-marking adhesive tape, dedicated blanking sheets, or if sealing ventilation ducts then mechanical gas-tight dampers may be used as appropriate. Alternative methods to those listed are available.

When sealing potential leakage paths, they should be sealed using a secure method that will ensure the seal will be maintained for the duration of the bio-decontamination cycle, this is especially pertinent when sealing inlet ventilation grills where pressure can occasionally build up.

5.4 Step 4: Target Enclosure Preparation

Prior to commencing any bio-decontamination cycle the target enclosure should be optimized in order to maximize the efficacy and achieve a rapid and consistent bio-decontamination. There are a number of steps to be taken and these are listed and discussed below.

5.4.1 Cleaning

Hydrogen peroxide vapor has limited penetrating power into dirt and other gross contamination and thus prior to commencing the bio-decontamination cycle the target area must be subject to a minimum level of cleaning to ensure that the target area is *visibly clean* – i.e. free from all gross contamination including dust, dirt, blood, faeces, animal feed. If large levels of dust or dirt are present upon commencing the cycle then viable micro-organisms may well be present below the gross contamination and could possibly survive the bio-decontamination process.

5.4.2 Absorbent Materials

Whilst absorbent materials can safely remain within the target area and be exposed to the bio-decontamination cycle (although subsequent desorption will extend the aeration process) in many situations it is favorable for these to be removed if appropriate.

Consumables (gloves, paper towels etc) can remain within the target area although the risk of surface area occlusion becomes an issue if large amounts of consumables are present within a small area.

5.4.3 Occluded Surfaces

HPV is not freely penetrating through many materials; as such it is vitally important that the occurrence of occluded (i.e. covered) surfaces is minimized. This is achieved by opening all cupboards and drawers to expose the internal surfaces (and contents) along with any other equipment within the area that can be opened or configured such to ensure the maximum surface area is exposed.

5.4.4 Extremes of Temperature

The hydrogen peroxide vapor bio-decontamination process relies on saturation of the atmosphere of the sealed target area with vapor in order to form a layer of micro-condensation of hydrogen peroxide that in turn affects the bio-decontamination; as such any factors that can effect the formation of the condensate layer must be controlled. Temperature gradients within the target area should be avoided as cooler surfaces will see the formation of micro-condensation sooner and more plentifully than warmer areas and as such areas within the same room may not be exposed to the same cycle. Failure to do so may potentially lead to reduced efficacy of the bio-decontamination cycle due to uneven vapor distribution throughout the target enclosure.

In order to prevent the formation of temperature gradients all equipment that operates outside ambient room temperature should be shutdown in advance of the cycle and allowed to return to ambient temperature prior to the commencement of the bio-decontamination cycle. Such

equipment includes hot rooms, autoclaves, incubators, refrigerators, freezers, cold rooms, ovens etc.

5.4.5 Active Air-paths

As with all gaseous disinfectant airflows present within the target area can impinge on vapor distribution and thus the cycle itself. Any equipment that re-circulates air flow solely within the target area can be left running throughout the cycle although if there is any internal filtration within the equipment itself the cycle parameters should be changed as appropriate to counteract the absorption within the filters. E.g. recirculatory safety hoods within the target area may be left running although the cycle should be elongated to counteract absorption into the filters. Equipment such as computers and laptops should be left running to draw HPV through the unit itself, thus bio-decontaminating the internals of the machine.

5.5 Step 5: Cycle Start

Before commencing the bio-decontamination cycle the Cycle Manager should go through the BCP as a checklist acknowledging that all necessary steps have been completed ensuring the safety of the cycle.

The facility manager should also confirm that all personnel who work within the target facility and any personnel who may have cause to access the area (e.g. cleaning or security staff) have been notified about the cycle and all evacuation and emergency procedures.

Upon completion of the acknowledgement procedures the Cycle Manager may then begin the bio-decontamination cycle.

5.6 Step 6: Monitoring

Monitoring the bio-decontamination cycle takes two distinct phases, monitoring the perimeter of the target enclosure for vapor leakage, and monitoring the vapor concentration within the target enclosure to monitor the cycle progress, and ultimately to confirm the end of the cycle.

5.6.1 Leak Monitoring

The cycle operators should use a hand held hydrogen peroxide sensor in order to verify that there is no escape of vapor from the target enclosure, by monitoring the perimeter of the target area along with any areas that are served by a common ventilation system. Leak monitoring should continue through the gassing and dwell phases of the bio-decontamination cycle.

5.6.2 Cycle Monitoring

The progress of the bio-decontamination cycle itself should (where applicable) be monitored using remote sensory equipment placed within the target area. The sensors should be configured such that they provide real-time data of the cycle parameters within the target enclosure. This data should then be logged at regular intervals throughout the cycle to record the cycle progress. On completion of the gassing and dwell phases, as the cycle moves into aeration the sensors allow verification of the vapor concentration for post-cycle re-entry.

5.7 Step 7: Cycle Completion

5.7.1 Cycle Finish Verification

A bio-decontamination cycle is completed once the cycle is in the aeration phase and the vapor concentration is below the applicable local exposure limit for personnel re-entry without the need for any respiratory apparatus, (<1PPM). The vapor concentration should first be verified using the remote sensors (where applicable) and if they read < 1PPM (or other appropriate local exposure limit) then personnel may re-enter the target enclosure with a high-resolution hand held hydrogen peroxide monitor to perform an enclosure concentration measurement. If the concentration throughout the facility is measured at less than 1PPM the bio-decontamination cycle has been completed.

5.7.2 Post-cycle Re-entry

Prior to re-entering the target enclosure personnel must first ensure that the measured vapor concentration is <1PPM (or appropriate local limit). The Cycle Manager should liaise with the facility or unit manager prior to re-entry to take into account any gowning/PPE protocols that may be in place within the area. This is especially pertinent when performing bio-decontamination cycles within aseptic or containment scenarios.

Upon verification that the vapor concentration is safe for re-entry and removal of all bio-decontamination and sampling equipment from within the target enclosure, all signage should be removed, all sealing materials removed and the area 'released' for normal operation.

5.7.3 Cycle Success Criteria

A bio-decontamination cycle may be declared successful if the validation standards defined in the BCP have been satisfied, and the aeration phase has been completed with the vapor concentration within the target enclosure confirmed as < 1PPM.

6 Validated and Non-Validated Use

6.1 Validated Use in Enclosures up to 99 m³

Validated bio-decontamination cycles utilizing Bioquell HPV-AQ and Bioquell HPV generators have been developed for use as a disinfectant, fungicide, bactericide, and virucide in sealed enclosures up to 1 m³, and 99 m³.

The cycle parameters are,

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 1 m³, inject 3.1g/min for 55 minutes, followed by a 180 minute dwell, followed by aeration.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 99 m³, inject 10g/min for 150 minutes, followed by a 15 minute dwell, followed by aeration.

When using Bioquell HPV-AQ with the rapid gassing generator, the Bioquell Qube, the cycle parameters are:

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 0.5 m³, inject 6g/min until 26g has been injected, followed by a 10 minute dwell, followed by aeration.

For use as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures up to 1.1 m³, inject 4g/min until 120g has been injected, followed by a 70 minute dwell, followed by aeration.

6.2 Non-Validated Use

Bioquell HPV-AQ may also be used as a disinfectant against *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium botulinum* spores, mycobacteria, fungi, viruses and bacteria in sealed enclosures of various volumes (including enclosures greater than 99 m³) with the development of a customized validated bio-decontamination cycle.

The set-up and cycle management phases of customized cycles are identical to those for a validated cycle with regard to the preparation of the bio-decontamination cycle protocol, ("BCP"), and target area set-up and sealing procedures.

In order for a customized cycle to be effective it is vital that the Cycle Manager gives due consideration to global vapor distribution throughout the target enclosure in order to ensure uniform formation of micro-condensation. As such, due consideration must be given to the number and location of Bioquell HPV generators deployed during the cycle, and the appropriate use of oscillating distribution fans or other appropriate equipment to ensure good vapor distribution. In accordance with the procedures described above the positions of all equipment used within the bio-decontamination cycle should be recorded on a facility plan within the BCP.

When performing customized validated cycles the cycle must be capable of attaining the required bio-burden reduction (as specified in the BCP), and have appropriate use of pre-

determined indicators to ensure that the specified level is reached throughout the target enclosure.

On completion of the target area set-up and sealing procedures (including indicator placement) (sections 5.1 to 5.4), the Cycle Manager can begin the cycle; the cycle itself will have the same structure as a validated cycle with discrete conditioning, gassing, dwell and aeration phases.

Upon successful completion of the 'conditioning' phase (including system test) the cycle moves into the 'gassing' phase with HPV injected into the enclosure. The Cycle Manager should monitor the cycle environmental data from within the target enclosure recorded via the on-board sensory equipment in order to recognize the point of onset of micro-condensation, the dew-point. Once micro-condensation has been achieved within the enclosure the cycle then moves into the 'dwell' phase in which the vapor is allowed to circulate within the target enclosure and ensure adequate contact time is allowed between the disinfectant and the biological agents to affect a successful bio-decontamination.

Upon completion of the dwell phase the cycle moves in the aeration phase removing the HPV from the target area, reducing the vapor concentration to < 1PPM, the OSHA PEL (Permitted Exposure Limit). Once the vapor concentration has been confirmed as <1PPM, the restricted access status of the target facility may be revoked and the facility 'released' back into normal operation.

Should a cycle fail to meet the pre-determined target challenge then the cycle has not been successful and the cycle should be repeated with the gassing and/or dwell periods increased, and the validation process repeated.

When conducting any bio-decontamination cycle validated or non-validated all user safety procedures listed in section 3 and operational procedures in section 5 (including monitoring and post cycle re-entry) must be adhered to and overseen by the Cycle Manager.

6.2.1 Biological Indicators, BIs

In order to assess the success of bio-decontamination cycles a standard challenge is used to ensure that the cycle has been effective. Whilst various validation methods can be used, biological indicators, (BIs), are the industry standard method for validation of hydrogen peroxide bio-decontamination cycles as they present the most consistent, and repeatable challenge.

A number of organisms may be used although the accepted organism is *Geobacillus stearothermophilus*; Bacillus endospores are the most resistant class of organisms to deactivation and thus provide suitable challenge organisms. *Geobacillus stearothermophilus* also has inherent practical operational advantages in that it is thermophilic with an optimum incubation temperature of 57°C, limiting the possibility of false positives due to the high incubation temperature. It is also a category 1 organism so is not harmful to humans and thus may be easily and safely handled.

The industrially accepted biological indicator challenge is a 6-log (i.e. > 1,000,000 spores per indicator) inoculum of *Geobacillus stearothermophilus* although lower challenge BIs (i.e. 4-log – 10,000 spores) are also commercially available. Experience has shown that the most consistent BIs are those that are inoculated onto a stainless steel substrate; other inoculum substrates including paper are available but experience has shown them to be less consistent and repeatable.

BIs should be placed throughout the target enclosure typically placed in the corners of rooms where a 'dead spot' in terms of vapor distribution is formed at the point where three walls meet. The number of indicators used is at the discretion of the cycle manager but typically 1 BIs per 15m³, and each location should be recorded on a floor plan of the target enclosure and should be kept with the bio-decontamination plan.

Upon completion of the bio-decontamination cycle the BIs should be retrieved and incubated as per the organism protocols and the results available after the defined incubation period.

6.2.2 Chemical Indicators, CIs

Chemical indicators, (CIs) that change color in the presence of hydrogen peroxide vapor are also commercially available and may be used in cycle verification if calibrated to an appropriate biological challenge.

FRANÇAIS

1 Présentation

Le Bioquell HPV-AQ a été enregistré par Bioquell conformément à la réglementation fédérale pour une utilisation conforme aux instructions indiquées dans le présent document. Le contenu peut uniquement être utilisé avec les produits Bioquell, conformément à leur manuel d'utilisation. Il ne doit pas être utilisé à des fins autres que celles décrites.

Avant d'utiliser le Bioquell HPV-AQ, les opérateurs doivent veiller à suivre une formation appropriée sur le générateur VPH de Bioquell spécifié et à obtenir une certification. En cas de doute, une formation de remise à niveau doit être organisée avant d'utiliser l'unité pour effectuer un cycle de biodécontamination.

2 Biodécontamination à la vapeur de peroxyde d'hydrogène

Lors de la biodécontamination d'une enceinte (« l'Enceinte ») à l'aide de vapeur de peroxyde d'hydrogène (« VPH »), l'opérateur utilise le générateur VPH de Bioquell pour injecter la VPH dans l'atmosphère de l'enceinte, ce qui entraîne, une fois les conditions de saturation atteintes, la formation d'une très fine couche de « microcondensation » sur toutes les surfaces exposées de l'enceinte. C'est la formation de cette couche microscopique de condensat de peroxyde d'hydrogène qui assure l'efficacité rapide du processus de biodécontamination et, par conséquent, la réussite du cycle de biodécontamination.

La technologie de production de VPH unique de Bioquell ne pressurise pas l'Enceinte et peut donc (avec un scellement et une surveillance adéquats de la zone) être déployée en toute sécurité dans une gamme de chambres, de salles ou d'enceintes différentes, y compris les installations qui n'ont pas été construites et conçues spécialement pour être utilisées avec des désinfectants gazeux.

À la fin de la phase active du cycle de biodécontamination, la VPH est convertie par catalyse en oxygène et en vapeur d'eau (humidité), ce qui rend inutile l'extraction de la vapeur après l'injection par le système de ventilation.

Un cycle typique de biodécontamination à la vapeur de peroxyde d'hydrogène se compose de quatre phases distinctes. Vous trouverez ci-après la description de chacune d'elles.

2.1 Conditionnement

La phase de conditionnement consiste en des essais du système interne de l'unité, ainsi que du chauffage du vaporisateur aux fins de préparation du démarrage du cycle de vaporisation.

2.2 Vaporisation

Pendant la phase de vaporisation, le générateur VPH de Bioquell évapore instantanément le Bioquell HPV-AQ pour générer la VPH, qui est ensuite injectée dans un flux d'air à un débit spécifié. Le système de distribution actif injecte la VPH dans l'enceinte étanche cible, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de la VPH et, à saturation, forme un dépôt par microcondensation sur les surfaces.

2.3 Contact

À la fin de la phase de vaporisation, une phase de contact prédéfinie et chronométrée permet à la VPH de circuler dans l'Enceinte, ce qui garantit que le temps de contact de la VPH avec les agents biologiques est suffisant pour obtenir la réussite de la biodécontamination.

2.4 Aération

La phase d'aération entraîne l'élimination de la VPH de l'enceinte, ce qui réduit la concentration de vapeur à moins de 1 ppm, soit la LEA (Limite d'exposition admissible) de l'OSHA dans les États-Unis. Ce résultat est généralement obtenu par la transformation catalytique de la VPH en vapeur d'eau et en oxygène.

La phase d'aération peut être accélérée à l'aide d'un équipement exclusif de Bioquell, conçu et testé à cette fin et pour cette utilisation. Le processus peut être encore accéléré, le cas échéant, en utilisant le système de ventilation de l'Enceinte. Cependant, l'utilisation de la ventilation pour purger tout désinfectant gazeux ne doit être effectuée que par un personnel qualifié. Le statut d'accès restreint de l'Enceinte ne peut être révoqué qu'à la fin de la phase d'aération, lorsque la concentration de vapeur a été vérifiée de bout en bout comme étant < 1 ppm ou un niveau d'exposition local équivalent.

3 Exigences de sécurité pour les utilisateurs

3.1 Utilisation du respirateur

Dans le cas où l'utilisation d'un masque respiratoire est nécessaire avec ce produit, l'opérateur formé qui effectue la biodécontamination doit s'assurer que :

- Tous les respirateurs sont aptes à l'emploi et sont équipés de filtres appropriés approuvés par le NIOSH, convenant aux risques respiratoires perçus.
- Tous les utilisateurs de respirateurs ont suivi une formation appropriée sur les respirateurs et ont été contrôlés pour s'assurer qu'ils sont médicalement capables de porter et de travailler avec le respirateur en toute sécurité et confort.

3.2 Manipulation du peroxyde d'hydrogène de Bioquell

- Le Bioquell HPV-AQ contient l'ingrédient actif, le peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène liquide est classé en tant que « produit corrosif » et doit être manipulé avec le plus grand soin. Les utilisateurs qui le manipulent doivent porter un équipement de protection individuelle approprié (« ÉPI »). Après la manipulation, les utilisateurs doivent retirer immédiatement tous les ÉPI et se laver les mains avant de manger, de boire ou d'aller aux toilettes. Les vapeurs de peroxyde d'hydrogène sont également nocives à des concentrations élevées et, par conséquent, le peroxyde d'hydrogène liquide doit uniquement être manipulé dans des zones ouvertes ou dans des zones correctement aérées.

Vous trouverez ci-dessous un résumé des informations de santé et de sécurité relatives au peroxyde d'hydrogène liquide. Tout ÉPI utilisé lors de la manipulation de peroxyde d'hydrogène liquide qui n'est pas à usage unique doit être décontaminé conformément aux recommandations du fabricant.

Peau 	Le contact avec la peau provoque une irritation et des brûlures possibles. Il peut aussi provoquer une décoloration, un gonflement et la formation de cloques. Un contact prolongé ou répété peut provoquer une dermatite. Rincer abondamment la peau à l'eau (et laver au savon si possible). En cas de déversement sur les vêtements, les enlever immédiatement et les laver avant de les réutiliser. Le contact avec la peau peut provoquer une décoloration (blancheur) de la peau, mais cela n'est que temporaire et la peau retrouvera rapidement sa couleur normale, généralement en une heure. Si les symptômes persistent, consulter un médecin.
Yeux 	Le contact est potentiellement très grave. Le contact avec les yeux est corrosif et peut provoquer des brûlures graves, des lésions cornéennes et la cécité. Ne permettre PAS à la victime de se frotter les yeux ou de les garder fermés. Irriguer avec un kit de lavage oculaire ou de l'eau pendant au moins de 10 minutes tout en maintenant les paupières ouvertes. Consulter immédiatement un médecin.
Bouche/ Ingestion 	Produit corrosif et irritant pour la bouche, la gorge et l'abdomen. De fortes doses peuvent causer des symptômes tels que des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées, ainsi que la formation de cloques ou la destruction de tissus. Il existe un risque de distension de l'estomac (dus à la libération rapide de l'oxygène), de perforation de l'estomac, de convulsions, de pénétration de liquide dans les poumons ou dans le cerveau, de coma et de décès. Ne PAS induire le vomissement. Rincer soigneusement la bouche avec de l'eau et boire beaucoup d'eau. Consulter immédiatement un médecin.
Vapeur 	La vapeur de peroxyde d'hydrogène peut provoquer une irritation des yeux, du nez, de la gorge, des poumons et de la peau. Des lésions aiguës des voies respiratoires peuvent également se présenter à des concentrations élevées. Parmi les conséquences plus graves, citons l'insomnie, les tremblements nerveux avec engourdissement des extrémités, la pneumonie chimique, la perte de conscience et la mort. Aller immédiatement prendre l'air frais, se reposer et se réchauffer. Consulter immédiatement un médecin.
Incendie 	Lors d'un incendie, des gaz hautement toxiques peuvent être émis en raison de la décomposition thermique. Ne pas tenter de maîtriser un incendie causé par le peroxyde d'hydrogène. Appeler les pompiers et demander l'équipe d'urgence chimique. (Seule de l'eau doit être utilisée pour maîtriser un incendie causé par le peroxyde d'hydrogène).

4 Efficacité

Le Bioquell HPV-AQ ne doit être utilisé qu'avec les générateurs VPH de Bioquell, et, lorsqu'il est utilisé correctement, c'est un désinfectant très efficace contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries sur des surfaces exposées, non poreuses et sèches, préalablement nettoyées, dans des enceintes totalement étanches. Le Bioquell HPV-AQ peut être utilisé dans les secteurs de la santé, de la pharmacie, de la défense, des universités et des sciences de la vie, notamment dans les hôpitaux, les immeubles de bureaux, les hangars extérieurs, les avions, les commerces de détail, les restaurants, les centrales, les écoles, les usines, les laboratoires, les embarcations marines, les véhicules militaires, les bars, les stations d'épuration, les maisons de retraite, les bâtiments pharmaceutiques, les entrepôts/stockages, les bâtiments gouvernementaux, les installations médicales mobiles et les usines de traitements des eaux.

Si la solution Bioquell est utilisée conjointement avec les générateurs VPH de Bioquell, les cycles validés suivants s'appliqueront.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 1 m³, injecter 3,1g/min pendant 55 minutes, suivi d'un temps d'arrêt de 180 minutes, suivi d'une aération.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 99 m³, injecter 10g/min pendant 150 minutes, suivi d'un temps d'arrêt de 15 minutes, suivi d'une aération.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches de plus de 99 m³, conformément aux instructions de la partie 6.

Si la solution Bioquell est utilisée conjointement avec le générateur de VPH à gazage rapide, le Bioquell Qube, les cycles validés suivants s'appliqueront.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 0,5 m³, injecter 6g/min jusqu'à ce que 26g aient été injectés, suivi d'un temps d'arrêt de 10 minutes, suivi d'une aération.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 1,1 m³, injecter 4g/min jusqu'à ce que 120g aient été injectés, suivi d'un temps d'arrêt de 70 minutes, suivi d'une aération.

Ce produit est conçu pour utilisation dans l'équipement de production de VPH de Bioquell et il ne doit pas être utilisé avec un équipement autre que celui pour lequel il a été conçu. L'utilisation de ce produit d'une manière autre que celle pour laquelle il a été conçu est strictement interdite et risque de ne pas produire les résultats escomptés. Le Bioquell HPV-AQ n'est pas destiné à être utilisé comme stérilisant/désinfectant final pour le traitement des dispositifs médicaux critiques ou semi-critiques.

5 Protocole du cycle de biodécontamination, (PCB)

Avant de commencer le cycle de biodécontamination d'une enceinte, la personne responsable de la décontamination de l'Enceinte (le « responsable du cycle ») doit veiller à suivre une formation adéquate et à jour et, en liaison avec les parties appropriées (par ex., le gestionnaire du bâtiment ou le superviseur de l'Enceinte proposée), s'assurer qu'un protocole de biodécontamination a été établi. Cela doit couvrir tous les aspects du cycle de biodécontamination et peut inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Mesures de santé et de sécurité ;
 - surveillance des points et fréquence,
 - un plan d'évacuation,
 - tout impact sur les plans d'évacuation existants (c.-à-d., l'isolation de l'enceinte cible aura-t-elle un impact sur une issue de secours active ?),
 - procédures d'urgence,
 - EPI requis pour l'entrée en pré-cycle,
 - EPI requis pour l'entrée en post-cycle.
- Mesures pratiques ;
 - configuration de l'aération dans la zone cible,
 - besoins en énergie,
 - accès à la zone cible,
 - dosage des indicateurs biologiques, le cas échéant, et plan de localisation,
 - plan de localisation des équipements,
 - l'étanchéité de la zone cible,
 - Tout changement apporté au tissu du bâtiment ou au système de ventilation depuis la réalisation du cycle de biodécontamination précédent.

Le PCB doit être exhaustif et peut, en fait, servir de liste de contrôle pour s'assurer que le responsable du cycle a exécuté toutes les tâches nécessaires. Le PCB doit faire référence à l'enceinte et être détaillé de manière appropriée, bien que le contenu du PCB varie nécessairement en fonction de la complexité relative de l'Enceinte et de la fréquence de la biodécontamination. L'objectif du PCB consiste à garantir que chaque cycle de biodécontamination est exécuté de manière sûre, réfléchi et efficace. Il peut également faire partie d'un processus de validation où la cohérence et la répétabilité sont importantes.

En tant que procédure standard, avant d'entreprendre un cycle de biodécontamination, le responsable du cycle et tous les autres opérateurs doivent prendre à nouveau connaissance de cette notice d'emballage, du manuel de l'utilisateur et de toute documentation de formation supplémentaire fournie avec le générateur de VPH de Bioquell. Ces documents doivent être lus dans le contexte de tous les PCB existants qui ont été établis pour utilisation dans l'enceinte, et de toutes les lois locales ou provinciales en vigueur.

Pour les établissements qui utilisent pour la première fois la technologie de biodécontamination par VPH, un nouveau PCB doit être établi. Les biodécontaminations ultérieures de la même installation pourront être effectuées en utilisant un PCB existant. Les sections suivantes fournissent un modèle pour l'établissement d'un PCB typique, bien qu'il faille noter que chaque biodécontamination et chaque installation cible sont intrinsèquement différentes et, par conséquent, cette liste n'est pas exhaustive. Chaque cycle potentiel devra être examiné individuellement, car il présentera ses propres points à traiter.

5.1 Préparation du PCB - Étape 1 : Planification pré-cycle

5.1.1 Dossier sur la zone cible

Dans la phase de planification du cycle, l'installation cible potentielle doit être inspectée et une réunion avec les parties concernées doit être organisée avant le cycle. Les personnes appropriées à contacter peuvent inclure (mais ne sont pas limitées à) :

- La personne responsable de l'enceinte cible (par exemple, le gestionnaire du bâtiment, le gestionnaire de l'unité, la infirmière en chef, la matrone, etc.)
- La sécurité du site.
- Responsable de la sécurité.
- Agent de prévention des incendies.
- Responsable du contrôle de la qualité.

Le résultat de l'inspection de l'Enceinte doit permettre de constituer un dossier contenant des informations telles que :

- Les coordonnées du responsable du cycle et de toute autre personne responsable.
- Dimensions, disposition et plans de la zone cible.
- Une liste de toutes les zones qui ne se trouvent pas dans l'enceinte cible et qui doivent être désignées comme à accès restreint pendant la durée du cycle de biodécontamination, par exemple les salles d'usine ou les zones techniques adjacentes.
- Une description de la fonction normale de la zone cible potentielle.
- Raison de la biodécontamination et informations concernant la nature de toute contamination potentielle présente dans la zone et les exigences subséquentes en matière d'EPI.
- Protocoles d'accès et d'habilitation de sécurité.
- Détails de toute initiation/formation sur place requise.
- Des photos de l'installation cible, le cas échéant.
- Informations d'accès pour le transfert des équipements dans (pré-cycle) et hors (post-cycle) de l'enceinte cible. Ceci est particulièrement pertinent dans les applications aseptiques/BPF ou de confinement.
- Une description, et si possible/des dessins appropriés, du système de ventilation desservant l'installation cible, et l'état du système à chaque étape du cycle. Dans certaines configurations, les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) ont le potentiel de réduire les temps de cycle en accélérant la phase d'aération, mais plus important encore, ils représentent un risque grave de fuite de vapeur vers d'autres zones et, en tant que tels, ils **DOIVENT** être clairement appréhendés avant de procéder à tout aspect de la biodécontamination. Les points suivants devraient être considérés :
 - Quelle que soit la configuration du système CVC, il **doit** être isolé pendant la durée des phases de « gazage » et de « temps d'arrêt » du cycle de biodécontamination, soit en arrêtant le système, soit en scellant de manière appropriée les conduits d'entrée et de sortie.
 - Si l'installation cible a été conçue en vue d'une fumigation gazeuse **et** un protocole de fumigation CVC est en place, le système CVC peut être réinstallé pendant la phase d'aération. La réinstallation du système CVC permet de purger le VPH de l'enceinte cible et donc d'accélérer la phase d'aération, et finalement de réduire la durée totale du cycle.

- Si le système CVC desservant la zone cible est commun à d'autres zones en dehors de la zone cible, ou si le système CVC ne peut être arrêté dans l'enceinte, les conduits d'entrée et de sortie doivent être scellés et le rester pendant toute la durée du cycle. Le matériau de scellement ne peut être retiré qu'une fois le cycle terminé, c'est-à-dire lorsque la concentration de VPH dans la zone cible est <1 ppm et que le personnel peut y retourner sans danger.
 - Si le responsable du cycle a le moindre doute sur la configuration du système CVC, les conduits d'entrée et d'extraction doivent être scellés pendant toute la durée du cycle.
- Un plan d'étage annoté de la zone indiquant les voies de fuite de vapeur possibles, les zones à sceller et les endroits où la signalisation doit être affichée. La signalisation doit être dans les langues appropriées (par exemple, anglais et espagnol) et doit afficher les coordonnées d'urgence du responsable du cycle et rester en place pendant toute la durée du cycle de biodécontamination. Les voies de fuite potentielles à illustrer sur le plan et à sceller comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :
 - Les portes et tous les points d'accès à l'installation (fenêtres, trappes, orifices d'inspection, tuyauteries mal ajustées).
 - Tous les points d'accès potentiels à tous les étages au-dessus et au-dessous de l'installation cible, y compris les goulottes, les colonnes montantes électriques, les cheminées, les trappes, les sols endommagés ou desserrés, les raccords de tuyauterie.
 - Des sections de faux plafonds endommagés, manquantes ou usées au sein de l'installation.
 - Toute zone potentiellement endommagée du tissu de la zone cible elle-même.
- Un plan/schéma global de la zone entourant l'enceinte indiquant les voies d'évacuation et l'emplacement des équipements d'urgence (par ex., extincteurs, points d'alarme incendie, douches d'urgence / lavage des yeux, téléphones).
- Un plan d'évacuation en cas d'urgence indiquant les points de rassemblement et la liste des numéros de téléphone des personnes à contacter en cas d'urgence, notamment :
 - Responsable du cycle.
 - Personne responsable de la zone cible (par ex., le directeur/superviseur de l'unité).
 - Personnel d'urgence sur place (le cas échéant).
 - Services d'urgence locaux (pompiers, ambulances, police, hôpitaux).

Bien qu'il soit essentiel que toutes les zones soient évaluées de manière indépendante, s'il existe un certain nombre d'enceintes identiques ou représentatives les unes des autres, il n'est pas indispensable de remplir un nouveau PCB ou un PCB complet pour chaque décontamination. Cependant, le responsable du cycle doit s'assurer que tous les processus et procédures sont réalisés conformément à un dossier générique, en respectant toute modification spécifique à l'enceinte.

5.1.2 Dossier de planification pré-cycle

Une fois le dossier de la zone cible terminé, il doit être compilé avec tous les autres documents pertinents pour former un seul dossier. Les documents qui doivent être compilés sont les suivants (le cas échéant).

- Un protocole de biodécontamination du système CVC (le cas échéant).
- Le protocole du cycle de biodécontamination, PCB, les documents des cycles précédents dans la zone cible.

- Les dossiers de formation du responsable du cycle et de tous les autres opérateurs de l'équipement VPH de Bioquell.
- Les manuels d'utilisation et les registres d'étalonnage des générateurs VPH de Bioquell et des équipements auxiliaires pertinents qui seront utilisés pendant la fumigation (par exemple, les capteurs de VPH portatifs).

Chaque installation aura ses propres protocoles et procédures qui régissent les actions sur le site. La liste présentée ici est un guide et doit être utilisée comme base du dossier de planification.

5.2 Étape 2 : Notification

5.2.1 Briefing du personnel

Avant de commencer un cycle de biodécontamination par VPH, il est de la plus haute importance que tout le personnel susceptible d'avoir accès à l'enceinte cible soit informé du processus. L'ensemble du personnel doit être informé des facteurs logistiques (horaires du cycle, zones désignées comme hors limites, zones d'accès restreint, surveillance des points) et de la manière dont leurs pratiques de travail normales peuvent être affectées pendant la durée du cycle et, bien sûr, des aspects de santé et de sécurité de la biodécontamination par VPH.

Le cas échéant, une séance d'information devra être organisée avec le personnel clé susceptible d'avoir accès à l'enceinte cible et il devra être informé des aspects pertinents de la biodécontamination à réaliser, notamment :

- Horaires et délais proposés pour les cycles.
- Limites de l'enceinte cible.
- Les autres zones qui doivent être désignées comme zones d'accès restreint.
- Points de contrôle au cours du cycle (par exemple, faut-il accéder aux zones de patients adjacentes à l'enceinte cible ?).
- Procédures d'urgence et voies d'évacuation.
- Tout impact sur les procédures d'urgence existantes (c.-à-d. : la zone cible cache-t-elle une voie d'évacuation active en cas d'incendie ? Si c'est le cas, d'autres dispositions doivent être prises avant le début du cycle).
- Un historique d'utilisation de la VPH et du processus de biodécontamination.

Lors de la réalisation d'un cycle de biodécontamination dans un bâtiment public où les protocoles et les restrictions d'accès sont plus difficiles à faire respecter, le briefing doit être donné au personnel concerné de l'établissement et du personnel supplémentaire doit être recruté si nécessaire pour « surveiller » les portes et les points d'accès aux zones cibles et restreintes pendant la durée du cycle.

5.2.2 Briefing des opérateurs du cycle

Avant le démarrage du cycle, les opérateurs du cycle devront assister à un briefing séparé pendant lequel tous les aspects du PCB seront discutés afin de s'assurer que tout le personnel du cycle connaît les détails du programme de biodécontamination proposé.

5.2.3 Signalisation

Chaque point d'accès à l'enceinte cible doit afficher une signalisation adéquate afin de garantir qu'aucune personne ne puisse accéder à l'enceinte cible sans autorisation. La signalisation doit toujours être en conformité avec la législation et les exigences locales.

5.3 Étape 3 : Scellement de l'enceinte cible

Toutes les voies de fuite possibles qui ont été identifiées dans le dossier de la zone cible doivent être scellées de manière adéquate pour empêcher la fuite de VPH de l'enceinte cible, mais aussi pour empêcher l'entrée d'air frais dans l'enceinte cible qui pourrait diluer le VPH et nuire à l'efficacité du cycle. Plusieurs méthodes de scellement peuvent être utilisées, y compris des bandes adhésives non marquantes, des plaques d'obturation spéciales ou, en cas de

scellement de conduits de ventilation, des amortisseurs mécaniques étanches aux gaz peuvent être utilisés selon les besoins. Des méthodes alternatives à celles énumérées sont disponibles.

Lors du scellement des voies de fuite potentielles, il convient de les sceller en utilisant une méthode sûre qui garantira le maintien du scellement pendant toute la durée du cycle de biodécontamination. Ceci est particulièrement pertinent lors du scellement des grilles de ventilation d'entrée où la pression peut occasionnellement s'accumuler.

5.4 Étape 4 : Préparation de l'enceinte cible

Avant de démarrer tout cycle de biodécontamination, l'enceinte cible devra être optimisée afin de maximiser l'efficacité et d'obtenir une biodécontamination rapide et cohérente. Il existe un certain nombre de mesures à prendre, qui sont énumérées et discutées ci-dessous.

5.4.1 Nettoyage

La vapeur de peroxyde d'hydrogène a un pouvoir de pénétration limité dans la saleté et les autres contaminations grossières et, par conséquent, avant de démarrer le cycle de biodécontamination, l'enceinte cible devra être soumise à un niveau minimum de nettoyage afin de garantir qu'elle est *visiblement propre* – c'est-à-dire exempte de toute contamination grossière, notamment de poussière, saleté, sang, fèces, aliments pour animaux. En cas de présence de niveaux élevés de poussière ou de saleté au démarrage du cycle, des microorganismes viables peuvent être présents sous la contamination brute et peuvent éventuellement survivre au processus de biodécontamination.

5.4.2 Matériaux absorbants

Alors que les matériaux absorbants peuvent rester en toute sécurité dans la zone cible et être exposés au cycle de biodécontamination (bien que la désorption subséquente prolonge le processus d'aération), dans de nombreuses situations, il est préférable de les retirer si approprié.

Les consommables (gants, serviettes en papier, etc.) peuvent rester dans la zone cible, mais le risque d'occlusion de la surface devient un problème si de grandes quantités de consommables sont présentes dans une petite zone.

5.4.3 Surfaces obstruées

La VPH ne pénètre pas librement à travers de nombreux matériaux ; il est donc essentiel de minimiser la présence de surfaces obstruées (c.-à-d. couvertes). Pour ce faire, il faut ouvrir tous les placards et tiroirs afin d'exposer les surfaces internes (et leur contenu), ainsi que tout autre équipement situé dans la zone qui peut être ouvert ou configuré de manière à ce que la surface maximale soit exposée.

5.4.4 Températures extrêmes

Le processus de biodécontamination à la vapeur de peroxyde d'hydrogène repose sur la saturation de l'atmosphère de l'enceinte cible étanche par de la vapeur afin de former une couche de microcondensation de peroxyde d'hydrogène qui affecte à son tour la biodécontamination ; par conséquent, tous les facteurs qui peuvent affecter la formation de la couche de condensation doivent être contrôlés. Les gradients de température dans la zone cible doivent être évités, car les surfaces plus froides seront recouvertes de microcondensation

plus tôt et plus abondamment que les zones plus chaudes et, de ce fait, les zones d'une même pièce peuvent ne pas être exposées au même cycle. Si ce n'est pas le cas, l'efficacité du cycle de biodécontamination pourra être réduite en raison de la distribution inégale de la vapeur dans l'enceinte cible.

Afin d'éviter la formation de gradients de température, tous les équipements qui fonctionnent en dehors de la température ambiante doivent être arrêtés avant le cycle et laissés revenir à la température ambiante avant le début du cycle de biodécontamination. De tels équipements comprennent les chambres chaudes, les autoclaves, les incubateurs, les réfrigérateurs, les congélateurs, les chambres froides, les fours, etc.

5.4.5 Voies aériennes actives

Comme pour tous les désinfectants gazeux, les flux d'air présents dans la zone cible peuvent influencer sur la distribution des vapeurs et donc sur le cycle lui-même. Tout équipement qui fait recirculer le flux d'air uniquement dans la zone cible peut être laissé en marche pendant tout le cycle, mais s'il y a une filtration interne dans l'équipement lui-même, les paramètres du cycle doivent être modifiés en conséquence pour contrer l'absorption dans les filtres. Par exemple, les hottes de sécurité à recirculation situées dans la zone cible peuvent être laissées en marche, mais le cycle doit être allongé pour éviter l'absorption par les filtres. Les équipements tels que les ordinateurs et les ordinateurs portables doivent être laissés en marche pour aspirer le VPH à travers l'unité elle-même, ce qui permet de biodécontaminer les composants internes de la machine.

5.5 Étape 5 : Démarrage du cycle

Avant de démarrer le cycle de biodécontamination, le responsable du cycle devra examiner le PCB sous forme de liste de contrôle pour s'assurer que toutes les étapes nécessaires ont été réalisées, aux fins de garantir la sécurité du cycle.

Le responsable du cycle devra également confirmer que tout le personnel qui travaille sur l'enceinte cible et tout le personnel qui pourrait devoir accéder à la zone (par ex., le personnel de nettoyage ou de sécurité) ont été informés du cycle et de toutes les procédures d'évacuation et d'urgence.

Une fois les procédures de reconnaissance terminées, le responsable du cycle pourra alors démarrer le cycle de biodécontamination.

5.6 Étape 6 : Surveillance

La surveillance du cycle de biodécontamination comporte deux phases distinctes : la surveillance du périmètre de l'enceinte cible pour détecter les fuites de vapeur, et la surveillance de la concentration de vapeur à l'intérieur de l'enceinte cible pour suivre la progression du cycle et, finalement, pour confirmer la fin du cycle.

5.6.1 Surveillance des fuites

Les opérateurs du cycle doivent utiliser un capteur de peroxyde d'hydrogène portable pour surveiller le périmètre de l'enceinte cible, afin de vérifier qu'il n'existe aucune fuite de vapeur de l'enceinte cible ainsi que toutes les zones qui sont desservies par un système de ventilation commun. La surveillance des fuites doit se poursuivre pendant les phases de vaporisation et de contact du cycle de biodécontamination.

5.6.2 Surveillance du cycle

La progression du cycle de biodécontamination devra (le cas échéant) être surveillée à l'aide d'un équipement de détection à distance placé dans l'enceinte cible. Les capteurs devront être configurés de manière à fournir des données en temps réel sur les paramètres du cycle dans l'enceinte cible. Ces données devront ensuite être consignées à intervalles réguliers pendant tout le cycle, aux fins d'enregistrer la progression du cycle. À la fin des phases de vaporisation et de contact, lorsque le cycle passera à la phase d'aération, les capteurs permettront de vérifier la concentration de vapeur afin de savoir s'il est possible d'entrer dans la zone à la fin du cycle.

5.7 Étape 7 : Fin du cycle

5.7.1 Vérification de la fin du cycle

Un cycle de biodécontamination est terminé lorsque le cycle est en phase d'aération et que la concentration de vapeur est inférieure à la limite d'exposition locale applicable pour permettre l'accès du personnel sans avoir besoin d'appareil respiratoire, (≤ 1 ppm). La concentration de vapeur devra d'abord être vérifiée à l'aide de capteurs à distance (le cas échéant) et, s'ils indiquent une concentration $\leq 0,9$ ppm (ou toute autre limite d'exposition locale appropriée), le personnel pourra alors accéder à l'enceinte cible avec un moniteur manuel de peroxyde d'hydrogène à haute résolution pour effectuer une mesure de la concentration dans l'enceinte. Si la concentration mesurée dans l'ensemble de l'installation est inférieure à 1 ppm, le cycle de biodécontamination est achevé.

5.7.2 Rentrée post-cycle

Avant de rentrer dans l'enceinte cible, le personnel doit d'abord s'assurer que la concentration de vapeur mesurée est < 1 ppm (ou la limite locale appropriée). Le responsable du cycle doit contacter le responsable de l'établissement ou de l'unité avant la rentrée afin de prendre en compte les protocoles d'habillage et d'EPI qui peuvent être en place dans la zone. Ceci est particulièrement pertinent lors de la réalisation de cycles de biodécontamination dans des scénarios aseptiques ou de confinement.

Après avoir vérifié que la concentration de vapeur est sans danger pour la rentrée et le retrait de tous les équipements de biodécontamination et d'échantillonnage de l'enceinte cible, toute la signalisation doit être enlevée, tous les matériaux d'étanchéité retirés et la zone « libérée » pour un fonctionnement normal.

5.7.3 Critères de réussite du cycle

Un cycle de biodécontamination peut être déclaré réussi si les normes de validation définies dans le PCB ont été satisfaites, et si la phase d'aération a été achevée avec une concentration de vapeur dans l'enceinte cible confirmée comme ≤ 1 ppm.

6 Usage validé et non validé

6.1 Usage validé dans les enceintes jusqu'à 99 m³

Des cycles de biodécontamination validés utilisant le Bioquell HPV-AQ et les générateurs VPH de Bioquell ont été développés pour usage comme désinfectant, fongicide, bactéricide, et virucide dans des enceintes étanches jusqu'à 1 m³, et 99 m³.

Les paramètres du cycle sont les suivants :

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 1 m³, injecter 3,1g/min pendant 55 minutes, suivi d'un temps d'arrêt de 180 minutes, suivi d'une aération.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 99 m³, injecter 10g/min pendant 150 minutes, suivi d'un temps d'arrêt de 15 minutes, suivi d'une aération.

Si la solution Bioquell est utilisée conjointement avec le générateur de VPH à gazage rapide, le Bioquell Qube, les cycles validés suivants s'appliqueront :

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 0,5 m³, injecter 6g/min jusqu'à ce que 26g aient été injectés, suivi d'un temps d'arrêt de 10 minutes, suivi d'une aération.

Pour utilisation comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches jusqu'à 1,1 m³, injecter 4g/min jusqu'à ce que 120g aient été injectés, suivi d'un temps d'arrêt de 70 minutes, suivi d'une aération.

6.2 Usage non validé

La solution de peroxyde d'hydrogène Bioquell peut également être utilisée comme désinfectant contre *Geobacillus stearothermophilus*, *Clostridioides difficile*, les spores de *Clostridium botulinum*, les mycobactéries, les champignons, les virus et les bactéries dans des enceintes étanches de volumes divers (y compris les enceintes de plus de 99 m³) avec le développement d'un cycle de biodécontamination personnalisé et validé.

Les phases de configuration et de gestion du cycle des cycles personnalisés sont identiques à celles d'un cycle validé en ce qui concerne la préparation du protocole du cycle de biodécontamination (« BCP ») et des procédures de configuration et d'étanchéité de la zone cible.

Pour qu'un cycle personnalisé soit efficace, il est essentiel que le responsable du cycle tienne compte de la distribution globale de la vapeur dans l'ensemble de l'installation cible afin de garantir une formation uniforme de la microcondensation. Il faut par conséquent tenir compte du nombre et de l'emplacement des générateurs VPH de Bioquell déployés pendant le cycle, et de l'usage approprié de ventilateurs de distribution oscillants ou de tout autre équipement

adéquat pour assurer une bonne distribution de la vapeur. Conformément aux procédures décrites ci-dessus, les positions de tous les équipements utilisés dans le cycle de biodécontamination doivent être enregistrées sur un plan des installations dans le PCB.

Lors de l'exécution de cycles validés personnalisés, le cycle doit pouvoir atteindre la réduction de la charge biologique requise (comme précisé dans le PCB), et faire un usage approprié d'indicateurs prédéterminés pour garantir que le niveau indiqué est atteint dans l'ensemble de l'installation cible.

Une fois les procédures d'installation et d'étanchéité de la zone cible (notamment la mise en place de l'indicateur) terminées (paragraphe 5.1 à 5.4), le responsable du cycle pourra démarrer le cycle. Le cycle aura la même structure qu'un cycle validé avec des phases distinctes de conditionnement, de vaporisation, de contact et d'aération.

Une fois la phase de « conditionnement » terminée avec succès (notamment le test du système), le cycle passera à la phase de « vaporisation » avec l'injection de la VPH dans l'enceinte. Le responsable du cycle devra, le cas échéant, surveiller les données environnementales du cycle à l'intérieur de l'enceinte cible, enregistrées par l'équipement de détection embarqué, afin de reconnaître le point de départ de la microcondensation, le point de rosée. Après la formation de microcondensation dans l'enceinte, le cycle passera à la phase de « contact » pendant laquelle la vapeur pourra circuler dans l'enceinte cible et assurer un temps de contact adéquat entre le désinfectant et les agents biologiques aux fins de réussir la biodécontamination.

À la fin de la phase de contact, le cycle passera à la phase d'aération, éliminant la VPH de la zone cible, réduisant la concentration de vapeur à ≤ 1 ppm, la LEA (Limite d'exposition admissible) de l'OSHA. Lorsque la concentration de vapeur aura été confirmée comme étant $\leq 0,9$ ppm, le statut d'accès restreint de l'installation cible pourra être révoqué et l'installation « libérée » pourra retrouver un fonctionnement normal.

Si un cycle n'atteint pas le défi cible prédéterminé, le cycle aura échoué et il devra être répété en augmentant la durée des phases de vaporisation et/ou de contact. Le processus de validation devra également être répété.

Lors de l'exécution de tout cycle de biodécontamination validé ou non validé, toutes les procédures de sécurité de l'utilisateur énumérées au paragraphe 3 et les procédures opérationnelles énumérées au paragraphe 5 (notamment la surveillance et l'accès après le cycle) devront être respectées et supervisées par le responsable du cycle.

6.2.1 Indicateurs biologiques, IB

Afin d'évaluer la réussite des cycles de biodécontamination, un test standard est utilisé pour s'assurer que le cycle a été efficace. Bien que différentes méthodes de validation puissent être utilisées, les indicateurs biologiques (IB) sont la méthode standard de l'industrie pour la validation des cycles de biodécontamination au peroxyde d'hydrogène, car ils représentent le défi le plus cohérent et le plus reproductible.

Un certain nombre d'organismes peuvent être utilisés, bien que l'organisme accepté soit *Geobacillus stearothermophilus*. Les endospores *Bacillus* sont la classe d'organismes la plus résistante à la désactivation et sont par conséquent des organismes de provocation appropriés. *Geobacillus stearothermophilus* présente également des avantages opérationnels pratiques inhérents au fait qu'il est thermophile avec une température d'incubation optimale de 57 °C, ce qui limite la possibilité de faux positifs dus à la température d'incubation élevée.

C'est également un organisme de catégorie 1, qui n'est pas dangereux pour l'homme et qui peut donc être manipulé facilement et en toute sécurité.

L'indicateur biologique accepté par l'industrie est un inoculum de 6 log (c.-à-d. $> 1\,000\,000$ de spores par indicateur) de *Geobacillus stearothermophilus*, bien que des IB de défi inférieur (c'est-à-dire 4 log - $10\,000$ spores) soient également disponibles dans le commerce. L'expérience a montré que les IB les plus réguliers sont ceux qui sont inoculés sur un substrat en acier inoxydable ; d'autres substrats d'inoculum, notamment le papier, sont disponibles, mais l'expérience a montré qu'ils sont moins réguliers et reproductibles.

Les IB doivent être placés dans toute l'enceinte cible ; ils sont généralement placés dans les coins des salles où un « point mort », en termes de distribution de la vapeur, se forme au point de jonction de trois murs. Le nombre d'indicateurs utilisés est à la discrétion du responsable du cycle mais typiquement 1 IB par 15m^3 . Chaque emplacement devra être enregistré sur un plan de l'Enceinte cible et conservé avec le plan de biodécontamination.

À la fin du cycle de biodécontamination, les IB devront être récupérés et incubés selon les protocoles de l'organisme et les résultats devront être disponibles après la période d'incubation définie.

6.2.2 Indicateurs chimiques, IC

Les indicateurs chimiques (IC) qui changent de couleur en présence de vapeur de peroxyde d'hydrogène sont également disponibles dans le commerce et peuvent être utilisés pour la vérification du cycle s'ils sont étalonnés en fonction d'un test biologique approprié.