

BPF pour les produits pharmaceutiques contenant des substances dangereuses

1. Introduction
2. Généralités
3. Glossaire
4. Evaluation du risque
5. Protection du produit
6. Equipement de protection personnel et dispositifs respiratoires
7. Protection de l'environnement
8. Implantation des installations
9. Systèmes de traitement d'air
10. Centrales de traitement d'air
11. Caisson de filtres pour remplacement sécurisé
12. Systèmes de décontamination du personnel
13. Traitement des effluents
14. Maintenance
15. Qualification et la validation
16. Références

1. Introduction :

1.1 Ce guide définit les bonnes pratiques applicables aux installations utilisées pour la manipulation des produits pharmaceutiques (incluant des substances actives pharmaceutiques (API)) contenant des substances dangereuses comme certaines hormones, certains stéroïdes ou certains cytotoxiques. Ce guide ne remplace pas les législations nationales pour la protection de l'environnement et des personnes. D'autres guides OMS de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et d'autres règles doivent être respectés en plus des critères de sécurité des travailleurs (1-4).

1.2 Ce guide doit être lu en relation avec les autres guides BPF de l'OMS en tenant compte des finitions des bâtiments et des installations techniques générales. Voir ci-dessous la liste des publications appropriées pouvant servir de référence. Le contenu principal de ce guide concerne les systèmes de traitement d'air des installations ; cependant, le document fournit aussi des conseils sur la protection du personnel.

1.3 Les zones auxquelles ce document s'applique incluent toutes les zones où la manipulation de produits peut mener à des contaminations croisées, à l'exposition du personnel, ou à des rejets dans l'environnement. Ce guide concerne les installations de recherche et de développement, les sites de fabrication et de stockage de principes actifs ainsi que les sites de fabrication de produits pharmaceutiques finis.

1.4 Dans la mesure du possible, les produits doivent être fabriqués dans des systèmes clos.

2. Généralités :

2.1 Les installations doivent être conçues et doivent être exploitées conformément aux principes des BPF, comme suit :

- pour assurer la qualité du produit ;
- pour protéger les opérateurs des effets nuisibles possibles de produits contenant des substances dangereuses ; et
- pour protéger l'environnement de toute contamination et ainsi protéger le public des possibles effets nuisibles des produits contenant des substances dangereuses.

2.2 La fabrication de certains produits contenant des substances dangereuses doit généralement être conduite dans des installations séparées, dédiées et confinées. Ces installations confinées peuvent être situées dans le même bâtiment qu'une autre installation mais doivent être séparées par une barrière physique et avoir par exemple des entrées séparées, des équipes séparées et des systèmes de traitement d'air séparés. Le niveau de séparation de ces installations et des locaux adjacents et le partage d'utilités communes doit être déterminé selon une évaluation de risque.

2.3 En général, ces installations de fabrication doivent être considérées comme des installations confinées

2.4 Le fonctionnement effectif d'une installation peut combiner tout ou partie des aspects suivants :

- une conception et une disposition appropriées des installations, en insistant sur le confinement sécurisé des matières manipulées. Les procédés de fabrication utilisant des systèmes fermés ou des technologies barrières améliorant la protection de l'opérateur et du produit ;
- des contrôles du procédé de fabrication incluant le respect des procédures opératoires standards (POS) ;
- des systèmes de contrôle d'environnement ou des systèmes de traitement d'air correctement conçus ;
- des systèmes d'extraction ;
- des équipements de protection individuels (EPI) ;
- des procédures de déshabillage et de décontamination appropriées ;
- une hygiène industrielle (contrôle des niveaux d'exposition du personnel) ;
- une surveillance médicale (contrôle des niveaux d'exposition du personnel) ;
- des contrôles administratifs.

3. Glossaire :

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Elles peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

limite d'action

la limite d'action est atteinte quand le critère d'acceptation d'un paramètre critique est dépassé. Les résultats en dehors de ces limites nécessitent une action et une investigation spécifiques.

substance active pharmaceutique (principe actif)

toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés dans la fabrication d'un produit pharmaceutique donné, et qui, quand elle est ainsi utilisée, devient le principe actif de ce même produit pharmaceutique. De telles substances sont destinées à fournir l'activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies ou à produire un effet systémique et la fonction du corps.

centrale de traitement d'air (CTA)

une centrale de traitement d'air permet de conditionner l'air et de fournir le mouvement d'air requis dans une installation.

sas

espace fermé par deux portes ou plus, qui est interposé entre deux locaux ou plus, par exemple entre des classes de propreté différentes, dans le but de contrôler les flux d'air entre ces pièces au moment où on y entre. Un sas est conçu pour et utilisé par le personnel ou par des biens (ce peut être un sas de personnel (PAL) ou un sas matériel (MAL)).

limite d'alerte

la limite d'alerte est atteinte quand l'intervalle opérationnelle normale est dépassée, indiquant que des mesures correctives peuvent être nécessaires afin d'empêcher que les limites d'action ne soient atteintes.

technologie barrière

système conçu pour séparer le personnel du produit, pour retenir les contaminants ou ségréger deux zones, et qui peut être un Isolateur Barrière (BI) ou un Système Barrière à Accès Restreint (RABS).

- un Isolateur à Barrière (BI) est une unité alimentée en air filtré à travers un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) qui maintient une isolation continue et non compromise de son intérieur par rapport à son environnement extérieur, y compris l'air environnant de la salle propre ainsi que le personnel.

- un Système Barrière à Accès Restreint (RABS) est un type de système barrière qui réduit ou élimine les interventions dans la zone critique. En pratique, son niveau de contrôle de contamination est inférieur à celui de l'Isolateur Barrière.

salle propre

pièce ou zone avec un niveau maîtrisé de contamination particulaire et microbienne de son environnement et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la génération ou la persistance des contaminants dans cet espace.

mise en service

la mise en service est le processus documenté de vérification que les équipements et les systèmes sont installés selon les spécifications et mis en service actif avec fonctionnement correct. La mise en service a lieu à la fin de la construction du projet, mais avant la validation.

confinement

processus ou un dispositif de confinement d'un produit, de poussière ou de contaminants dans une zone, en l'empêchant de s'échapper vers une autre zone.

contamination

Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, dans ou à la surface d'une matière première ou d'un intermédiaire, pendant la production, le prélèvement, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

contamination croisée

contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini avec une autre matière première ou d'autres matières pendant la production.

espace de conception

l'espace de conception concerne l'étendue ou l'exactitude d'une variable contrôlée utilisée par le concepteur comme une base de détermination des exigences de performance d'un système technique

système de contrôle environnemental

un système de contrôle environnemental est aussi appelé système de traitement d'air (HVAC).

installation

construction dans laquelle est installée une zone propre, avec ses contrôles d'environnement associés et fonctionnant avec des infrastructures annexes.

matière ou produit dangereux

produit ou substance pouvant représenter un risque substantiel de dommage à la santé ou à l'environnement.

système de traitement d'air

Système de ventilation et de conditionnement d'air également désigné système de contrôle de l'environnement.

filtre HEPA

filtre à haute efficacité pour les particules de l'air.

ISO 14644

norme internationale relative à la conception, à la classification et aux essais d'environnement propre.

flux d'air laminaire

flux d'air orienté transversalement au plan général d'une zone propre ayant une vitesse stable et ayant des filets d'air approximativement parallèles (les normes modernes ne se réfèrent plus au terme flux laminaire, mais ont adopté le terme flux d'air unidirectionnel).

intervalle normal de fonctionnement

intervalle que le fabricant choisit comme les valeurs acceptables d'un paramètre durant les opérations normales. Cet intervalle se situe à l'intérieur de l'intervalle d'exploitation

niveau d'exposition professionnelle (OEL)

concentration de l'air de substances telle que l'exposition des opérateurs, pendant 8 heures/jour, 40 heures/semaine, à cette concentration ne révélera pas d'effets indésirables chez la majorité d'entre eux.

intervalle d'exploitation

intervalle de *paramètres* critiques validés dans lesquels les produits acceptables peuvent être fabriqués.

équipement de protection individuel (EPI)

vêtements et équipement nécessaires pour protéger l'opérateur à son poste de travail.

cascade de pressions

processus par lequel l'écoulement de l'air se fait d'une zone maintenue à une pression élevée vers une autre zone à une pression inférieure.

qualification

la planification, l'exécution et l'enregistrement de tests sur un équipement et/ou sur un système, qui font partie du processus validé, pour démontrer qu'il fonctionnera comme prévu.

Procédure Opératoire Standard (POS)

procédure écrite autorisée donnant des instructions, non nécessairement spécifiques d'un produit ou d'une matière, pour la réalisation d'opérations de nature générale comme par exemple utilisation d'un équipement, maintenance et nettoyage, validation, nettoyage de locaux, surveillance de l'environnement, prélèvements et vérifications visuelles). Certaines procédures peuvent être utilisées pour compléter la documentation spécifique d'un produit et les dossiers de lots.

flux d'air Unidirectionnel

flux d'air orienté transversalement au plan général d'une zone propre avec une vitesse stable et ayant des filets d'air approximativement parallèles.

validation

établissement de la preuve documentée que toute procédure, procédé, équipement, matière, activité ou système mène réellement aux résultats attendus.

4. Evaluation du risque

4.1 Tous les produits contenant des substances dangereuses ne sont pas équivalents et des analyses de risques doivent être conduites afin de déterminer les dangers potentiels pour les opérateurs et pour l'environnement. L'analyse de risques doit aussi déterminer quelles phases de la fabrication du produit et des cycles de contrôle, depuis la fabrication de l'API jusqu'à la distribution du produit fini, peuvent relever des exigences de cette annexe. Les analyses de risque applicables à l'environnement doivent inclure la contamination aéroportée aussi bien que la contamination des liquides effluents.

4.2 Lorsque l'analyse de risques permet de déterminer que la manipulation des produits et/ou des matières pose un risque aux opérateurs et/ou au public, et/ou à l'environnement, les dispositions détaillées contenues dans le présent guide doivent être suivies en ce qui concerne la conception et l'exploitation des installations.

4.3 Les données toxicologiques disponibles, telles que les niveaux d'exposition professionnels autorisés (OEL) à un produit, doivent être prises en compte lors du déroulement de l'analyse de risques.

4.4 L'analyse de risques doit prendre en compte les exigences nationales ou internationales de la santé et de sécurité au travail pour les niveaux d'exposition professionnels (OEL) dans l'environnement de travail.

5. Protection du produit

5.1 Les exigences de qualité pour la fabrication de produits dangereux doivent respecter celles des autres produits pharmaceutique telles que les règles de lutte contre la contamination et contre la contamination croisée, les règles de classification de l'air des salles propres. Ces exigences sont données dans d'autres guides GMP de l'OMS.

6. Equipement de protection individuelle et systèmes respiratoires

6.1 Le principe fondamental de la conception d'une installation et de son équipement de production est ici de garantir le confinement du produit et la protection de l'opérateur. Lorsque la conception de l'installation et de l'équipement ne garantit pas un confinement adéquat du produit, une protection individuelle doit être fournie à l'opérateur. Même lorsque la conception de l'installation et de l'équipement sont correctes, un débordement ou un autre incident peuvent quand même produire une situation dangereuse, auquel cas un EPI doit être disponible. Sauf si d'autres mesures sont indiquées dans la fiche de données de sécurité de la matière, les opérateurs doivent être protégés de l'exposition par une méthode appropriée, par exemple en revêtant :

- des tenues en fibres polyéthylène haute densité non tissées ou des tenues de protection imperméables lavables. Des cagoules intégrales peuvent être nécessaires selon le type de respirateur utilisé ;

- des chaussures, des jambières ou des bottes en fibres polyéthylène haute densité non tissées soit jetables, soit lavables ;
- des gants à usage unique jetables adaptés. Des doubles gants doivent être portés lorsque le contact direct avec le produit ne peut être évité. Les gants doivent être scotchés ou scellés sur les manches de la tenue protectrice ; et
- un masque de protection oculaire et faciale doté d'un système respirateur.

6.2 Lorsque des systèmes respirateurs sont utilisés, ceux-ci doivent fournir un air respirable sain aux opérateurs de manière à ce qu'ils n'inhalent pas l'air technique. Le personnel doit être convenablement formé puis ensuite évalué à l'utilisation de ces systèmes avant de pénétrer dans la zone dangereuse. Les systèmes respirateurs doivent comprendre un masque protecteur, formant partie intégrante de la tenue protectrice. Les systèmes respirateur peuvent être l'un de ceux-ci :

- un système centralisé de fourniture d'air respirable auquel l'opérateur connecte son masque au moyen de flexibles et de connecteurs rapides (également appelé AR : airline respirator). Le branchement d'air doit incorporer un système anti-retour pour empêcher l'air contaminé d'entrer dans le masque au moment de la connexion ou de la déconnexion. L'air fourni doit être traité pour assurer une température et un niveau d'humidité confortables pour l'opérateur. La source d'air respirable peut être un ventilateur à haute pression ou un compresseur. Si un compresseur est utilisé, il doit être de type non lubrifié ou être équipé de filtres à huile ;
- un appareil respiratoire autonome (ou ARA) ou bien un respirateur à adduction d'air (*ou PAPR*) solidement attaché à la ceinture de l'opérateur et branché au masque de l'opérateur. Ce système aspire et filtre l'air de la pièce dans laquelle l'opérateur travaille et l'air est délivré dans le masque au moyen d'un ventilateur à batterie. Le système AR fournit une protection supérieure à celle de l'appareil PAPR;
- pour des zones avec des niveaux inférieurs de contamination, un demi masque avec une cartouche de filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) en papier de type N-95 peut être acceptable.

6.3 Le choix du type de respirateur est basé sur le rapport entre le niveau OEL défini et le facteur de protection (FP) certifié du respirateur.

6.4 Les apports d'air doivent être filtrés à travers un filtre final, qui doit être un filtre HEPA de grade H13 selon la norme EN 1822 (norme européenne). L'alimentation d'air respirable dans le masque et/ou dans la tenue protectrice doit établir une pression positive vis-à-vis de l'installation environnante.

6.5 Les systèmes centralisés de fourniture d'air doivent avoir un système de secours d'une capacité de 100% du système principal en cas de défaillance de celui-ci. Ceci peut être fourni par une bouteille à air comprimé d'une capacité d'au moins 5 minutes d'alimentation. Le basculement de la position normale à la position de secours doit être automatique. Le système centralisé doit avoir un dispositif de contrôle et envoyer une alarme à un poste de contrôle où se trouve un surveillant dans les situations suivantes :

- défaillance de l'alimentation principale d'air;
- température hors limites ;

- humidité de l'air hors limites ;
- concentration hors limite en CO₂ ;
- concentration hors limite en monoxyde de carbone (CO) ; et
- concentration hors limite en dioxyde de soufre (SO₂).

6.6 L'air respirable doit être filtré sur des pré-filtres, des filtres à coalescence et des filtres terminaux pour atteindre une qualité d'air minimum de type 3-9-1 selon les normes ISO 8573-1 3-9-1 et EN 12021:1999.

6.7 Quand l'air est délivré par un système centralisé, la tuyauterie ne doit causer aucune contamination dans l'air circulant. Une tuyauterie en acier inoxydable est préférable. Les filtres terminaux doivent être aussi proches que possible des points auxquels se connecte l'opérateur. La connexion du flexible de l'opérateur à l'alimentation en air doit se faire au moyen d'un raccord spécifique à l'air respirable (pour éviter toute erreur de raccordement à un système différent de distribution de gaz).

7. Protection environnementale

7.1 En raison de la nature dangereuse des produits manipulés dans l'installation, ni le produit ni ses résidus ne doivent pouvoir s'échapper dans l'atmosphère ou être directement déversés dans les systèmes d'égouts normaux.

7.2 L'atmosphère externe et la population aux alentours des installations doivent être protégés des effets nocifs possibles des substances dangereuses.

7.3 Si les effluents liquides posent un risque de sécurité ou un risque de contamination, ils doivent être traités avant d'être déversés dans les égouts municipaux.

7.4 La filtration de l'air d'échappement effectuée pour assurer la protection de l'environnement est décrite au chapitre 11.

8. Implantation des installations

8.1 Les locaux doivent être conçus et construits de manière à empêcher l'entrée ou la sortie des contaminants. Une attention particulière doit être apportée, lors de la conception des installations, à l'efficacité du confinement par les équipements.

8.2 La communication entre intérieur et extérieur des locaux doit se faire par des sas (pour le personnel : PAL et/ou pour les matières et le matériel : MAL), des vestiaires, des passe-plats, des systèmes de connexion, des dispositifs de décontamination, etc. Ces voies d'entrée et de sortie des équipements et du personnel doivent avoir un mécanisme d'interblocage ou d'autres systèmes appropriés pour empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

8.3 Les vestiaires doivent être comprendre avec un banc sauté. Les installations du côté de la sortie doivent inclure des douches pour les opérateurs.

8.4 Les locaux doivent être disposés et conçus afin de faciliter l'établissement des cascades de pression nécessaires et faciliter le confinement.

8.5 Les locaux (et les équipements) doivent être convenablement conçus et installés pour faciliter le nettoyage et la décontamination.

8.6 Le site de fabrication et les bâtiments doivent être décrits avec suffisamment de détails (grâce à des plans et des explications écrites) pour s'assurer que la dénomination de tous les locaux et leurs conditions d'utilisation sont correctement indiquées.

8.7 Le flux des personnes et des produits doit être clairement indiqué sur les schémas et sur les plans.

8.8 Les activités réalisées aux alentours du site doivent être indiquées.

8.9 Les plans doivent décrire les systèmes de traitement d'air, indiquant les entrées et les sorties d'air, en rapport avec les autres points entrées et de sorties d'air dans l'installation (usine).

8.10 L'installation doit avoir une structure bien scellée sans fuite air à travers les plafonds, les fissures ou via des canalisations d'utilités.

8.11 Les zones de l'installation où l'exposition à l'air du produit représente un risque doivent être maintenues à une pression négative par rapport à l'environnement.

9. Systèmes de traitement d'air

9.1 Le système de traitement d'air doit être correctement conçu, installé et maintenu pour assurer la protection du produit, du personnel et de l'environnement.

9.2 Les principes relatifs aux sens des flux d'air, des normes de filtration d'air, de température, d'humidité et des paramètres concernés doivent respecter les exigences minimales telles que décrites dans l'Annexe 2 du 40^e rapport du comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications des Préparations Pharmaceutiques, 2006 (2).

9.3 Les installations et les locaux où sont manipulées des substances dangereuses doivent avoir les caractéristiques suivantes de traitement de l'air :

- il ne doit y avoir aucune extraction d'air directement rejetée à l'extérieur.
- la climatisation ou la ventilation doit résulter en une pression négative par rapport à l'extérieur. Les différentiels de pression doivent être tels qu'aucun flux d'air non contrôlé n'existe entre la zone de travail et l'environnement extérieur.
- des systèmes d'alarme de pression appropriés doivent être mis en place pour avertir de toute inversion de cascade de pression ou de toute perte des pressions de conception. Le modèle doit être approprié et des limites d'alerte et d'action doivent être établies. Des

systèmes redondants doivent être mis en place pour réagir convenablement à une défaillance de la cascade de pressions.

- le démarrage et l'arrêt du soufflage et de l'extraction d'air doivent être synchronisés de manière à ce que les locaux restent en pression négative pendant le démarrage et l'arrêt.
- la cascade de pressions de l'installation, bien que négative par rapport à l'environnement, doit respecter les exigences habituelles de cascades de pression pharmaceutiques par rapport aux problématiques de protection de produit, du confinement des poussières et de protection du personnel.
- une indication visuelle du statut de pression de local doit être fournie dans chaque pièce. L'air extrait doit être rejeté à l'extérieur au travers de filtres HEPA et ne doit pas être recirculé, sauf dans la même zone et à condition qu'une étape de filtration HEPA supplémentaire soit appliquée à l'air recirculé. Lorsque des filtres « HEPA » sont mentionnés dans ce guide, cette dénomination se rapporte aux filtres de HEPA ayant un grade minimum H13

[Figure 1]

- dans la mesure du possible le système de traitement d'air devrait être tout air neuf sans recirculation de l'air.
- l'air extrait ou l'air recirculé doit être filtré au travers d'un système de filtres à remplacement sécurisé, par exemple un système de caisson « bag in – bag out ». Ce caisson doit comprendre des préfiltres et des filtres HEPA qui deux doivent pouvoir être remplacés en toute sécurité dans ce caisson.
- les vestiaires doivent être ventilés avec de l'air filtré avec la même efficacité que les zones auxquelles ils mènent.
- les sas, les passe-plats, etc. doivent avoir un soufflage et une reprise d'air pour obtenir la cascade de pression et le confinement voulus. Le dernier périmètre ou le périmètre de confinement ; le sas, le passe-plat en interface avec une zone non-GMP doivent être maintenus en surpression vis à vis de l'environnement pour empêcher l'entrée des contaminants dans l'installation.
- si l'installation fournit un confinement insuffisant, et si les tenues des opérateurs sont contaminées par de la poussière, les opérateurs quittant la zone de confinement doivent passer par un système de décontamination, par exemple de douches d'air ou de douches de brumisation dans le but d'aider à éliminer ou à contrôler les particules de poussière sur leurs vêtements. Les opérateurs doivent suivre ce parcours avant de se déshabiller pour utiliser les installations de cantine ou d'ablution. Tous les vêtements quittant l'installation ou la lingerie doivent être placés sans risque dans des sacs sécurisés. Des moyens appropriés doivent être mis en place pour empêcher la contamination et protéger le personnel de la lingerie ainsi que les vêtements des autres zones où les substances dangereuses ne sont pas manipulées.

9.4 Si nécessaire, des mesures appropriées doivent être prises pour empêcher le flux d'air de la zone de conditionnement primaire de sortir vers la zone de conditionnement secondaire (par "trou de souris" du convoyeur). Note : Ceci peut être résolu à l'aide d'un plenum au-dessus du "trou de souris", plenum maintenu en pression négative à la fois vis-à-vis du conditionnement primaire et du conditionnement secondaire. Cette configuration est

représentée dans la Figure 1. Ce principe peut être appliqué à d'autres situations où le confinement est exigé des deux côtés.

9.5 Lorsque cela est possible, des filtres HEPA doivent être installés à l'extrémité des gaines du système de soufflage d'air pour éviter les contaminations croisées dues au reflux en cas de défaillance de l'alimentation en air.

9.6 Dans certains cas, il peut être envisagé d'utiliser des postes de sécurité microbiologique, des isolateurs ou des boîtes à gants comme un moyen de confinement et de protection de l'opérateur.

9.7 Il doit exister une description du système incluant des schémas indiquant les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellement d'air par heure, les gradients de pression, les grades des salles propres et leurs spécifications. Ceux-ci doivent être disponibles pour l'inspection.

9.8 Il doit y avoir une indication des gradients de pression et une surveillance au moyen des indicateurs de pression numériques ou analogues.

9.9 Une attention particulière doit être apportée à l'existence d'une alimentation électrique de secours, par exemple par des générateurs diesel, pour s'assurer que le fonctionnement des locaux et des systèmes est maintenu en sécurité à tout moment.

10. Centrales de traitement d'air

10.1 Les centrales de traitement d'air (CTA) alimentant l'air dans l'installation doivent se conformer aux exigences des CTA telles que détaillées dans *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials (1)* and *Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms (2)* et l'efficacité de la filtration doit être cohérente avec les concepts de zone et la protection exigée pour les produits.

10.2 La décision d'utiliser l'air repris ou l'air recirculé doit être prise sur la base d'une évaluation du risque.

10.3 Quand un système tout air neuf (passage unique de l'air) est employé, l'utilisation d'une roue de récupération d'énergie peut être envisagée. Dans ce cas, il ne doit y avoir aucune possibilité de fuite d'air entre l'air entrant et l'air sortant au moment où ils traversent cette roue. Les pressions relatives entre l'air d'entrée et l'air extrait doivent être telles que le système d'air extrait se trouve à une moindre pression que le système d'admission d'air (d'autres solutions que la roue de récupération d'énergie, comme les échangeurs thermiques à plaque, les caloducs et des échangeurs thermiques à serpentin peuvent être utilisées.)

10.4 Les principes de la gestion des risques doivent être appliqués pour réduire le potentiel de contamination croisée lorsque des roues récupératrices d'énergie sont utilisées.

10.5 Si l'air repris doit être recirculé, il doit passer par un système de filtration sans danger avant d'être réintroduit dans la CTA de soufflage de l'air. Le ventilateur d'air de reprise peut faire partie de la CTA ; cependant, le caisson de filtration doit être une entité dédiée. Dans cette configuration, l'air repris passe alors par deux ensembles de filtres HEPA en série, c'est-à-dire d'abord sur les filtres du caisson d'air de reprise d'air puis sur les filtres HEPA de l'air soufflé. Les filtres HEPA de l'air d'alimentation peuvent être placés dans la CTA ou dans les diffuseurs terminaux, selon la classification des salles propres de l'installation.

10.6 Le démarrage et l'arrêt des ventilateurs de soufflage et de reprise ainsi que les autres ventilateurs du système doivent être synchrones de manière à ce que les locaux conservent leur pression de conception et la configuration des flux d'air au démarrage et lors de l'arrêt. Le traitement d'air doit s'arrêter quand les ventilateurs ne fonctionnent pas. Cet interblocage des ventilateurs est une séquence obligatoire pour s'assurer qu'il n'y a aucun reflux d'air dans le système en cas de panne de l'un des ventilateurs.

11. Caissons de filtres pour remplacement sécurisé

11.1 Les caissons à filtres sécurisés ou les systèmes dits bag-in / bag-out doivent être conçus correctement pour assurer la protection de l'opérateur et empêcher que la poussière retenue sur les filtres soit relarguée dans l'atmosphère lorsqu'ils sont remplacés.

Figure 2

Dispositions pour un changement de filtre sécurisé

11.2 Les filtres terminaux du caisson à filtre sécurisé doivent être au moins des filtres HEPA de grade H13 selon la norme EN 1822. Lorsque l'air repris est chargé en poussières un étage de pré-filtration peut être requis pour prolonger la durée de vie des filtres HEPA. Les filtres de l'étage de pré filtration doivent aussi être amovibles par la méthode " bag-in/bag-out ".

11.3 Dans les systèmes d'extraction où le contaminant est considéré comme particulièrement dangereux, on doit mettre en place deux rangs de filtres HEPA montés en série afin d'apporter une protection supplémentaire au cas où le premier rang serait défaillant.

11.4 Chaque rang de filtration doit être équipé de manomètres de pression différentielle pour indiquer l'empoussièrement des filtres et indiquer la durée de vie restante de ces filtres. Leurs connecteurs doivent être en cuivre ou en acier inoxydable et non pas en plastique susceptible de se dégrader et de devenir une source de contamination. Les connecteurs montés sur le cadre des filtres doivent comporter des robinets d'arrêt pour le démontage et la calibration sécurisés des indicateurs.

11.5 La surveillance des filtres doit être effectuée à intervalles réguliers pour prévenir leur

empoussièrement excessif qui pourrait forcer le passage de particules de poussière à travers le média filtrant, ou pourrait causer l'éclatement des filtres, aboutissant à la contamination de l'ambiance.

11.6 Des systèmes informatisés de surveillance des données peuvent être installés pour contrôler l'état des filtres.

11.7 Les indicateurs de pression des filtres doivent avoir des repères correspondants à la perte de charge initiale et à la perte de charge maximale (ou de remplacement des filtres).

11.8 Les tests de fuite des filtres installés doivent être exécutés conformément à la norme ISO 14644-3. Des points d'injection (en amont) et les points d'accès (en aval) doivent donc être disponibles à cette fin.

11.9 Le ventilateur d'extraction d'air d'un caisson sécurisé de filtres doit être situé après les filtres pour que la partie des filtres soit maintenue en dépression. Cela rend difficile l'exécution des tests d'intégrité des filtres et, pour cette raison, un bypass doit être fourni, comme illustré dans la Figure 2, pour que l'air puisse circuler à travers les filtres HEPA, tandis que les points de mesure sont ouverts. Une autre solution peut être utilisée : celle d'un système de ventilation indépendant doté de registres de fermeture appropriés.

11.10 Le bypass indiqué dans la Figure 2 permet aussi la décontamination des filtres par circulation d'un agent désinfectant.

11.11 L'air extrait au moyen de tous les extracteurs existant dans l'installation, incluant les dépoussiéreurs, les systèmes vide, la sortie des lits d'air fluidisés et des turbines doit passer à travers de caissons sécurisés de filtres avant d'être rejeté dans l'atmosphère.

11.12 Tous les points d'extraction d'air à l'extérieur des bâtiments doivent être placés aussi loin que possible des points d'entrée d'air, et ces points d'extraction d'air doivent être situés à une hauteur telle qu'elle minimise le risque de ré-aspiration de l'air extrait. Les directions des vents dominants et des vents saisonniers doivent être prises en compte lors de la conception points de rejet et d'entrée d'air.

11.13 Lorsque l'air est très chargé en poussières, l'emploi d'un dépoussiéreur ou de filtres à poches doit être considéré et dans ce cas le dépoussiéreur doit lui-même être placé dans un local maintenu à une pression négative. Un accès réservé au personnel d'entretien, des équipements de protection individuels (EPI) et des systèmes respirateurs doivent être fournis pour protéger les opérateurs de maintenance pendant le vidage de la poussière des bacs collecteurs

11.14 Les aspirateurs portables et les dépoussiéreurs portables doivent être équipés avec des filtres HEPA H13. Ces équipements portables doivent être vidés et nettoyés dans un local maintenu en dépression par rapport à l'environnement. Le personnel doit être équipé d'EPI approprié.

11.15 Les enregistrements de l'enlèvement sécurisé de tous les filtres contaminés et de la poussière doivent être conservés.

12. Systèmes de décontamination du personnel

12.1 Si nécessaire, des systèmes empêchant la sortie des contaminants à l'extérieur des installations par les tenues du personnel doivent être fournis. Ces systèmes peuvent être des douches d'air, des douches de brumisation, de vraies douches d'eau ou d'autres dispositifs appropriés.

12.2 Une douche d'air comprend un sas où de l'air à haute vitesse est fourni à travers des buses d'air installées (par exemple sur les parois du sas) pour déloger les particules de poussière. Des grilles de reprise d'air (par exemple des reprises basses) doivent emmener l'air et le retourner au système de filtration. Certaines douches d'air peuvent aussi incorporer une section de flux d'air unidirectionnel vertical à proximité de la sortie du sas, pour chasser les contaminants.

Note : Quand des douches d'air sont utilisées, celles-ci doivent être correctement conçues pour extraire efficacement la poussière. La filtration de l'air soufflé, de l'air recyclé ou de l'air extrait doit être de même efficacité que celle des filtres utilisés dans les ateliers.

Normalement le ventilateur doit se mettre en route quand l'opérateur ouvre la porte pour entrer dans la douche, avec un minuteur commandant la porte de sortie et décomptant un temps suffisant pour que le procédé de décontamination soit efficace.

12.3 Des dispositifs de rinçage assimilables aux douches d'air ou aux douches de brumisation du personnel peuvent être utilisés dans les sas de sortie des matières pour aider à l'élimination de polluants.

12.4 Des systèmes de brumisation du personnel ou des systèmes similaires peuvent être employés pour désactiver les contaminants présents sur les vêtements des opérateurs, ou rendre les contaminants adhérent aux vêtements pour qu'ils ne soient pas facilement libérés.

12.5 Le personnel doit reprendre des vêtements propres après avoir pris une douche.

13. Traitement des effluents

13.1 Les effluents liquides et les déchets solides doivent être manipulés de telle façon qu'ils ne présentent pas un risque de contamination des produits, du personnel ou de l'environnement.

13.2 Tous les effluents doivent être éliminés d'une manière sécurisée et les moyens d'élimination doivent être documentés. Quand des sous-traitants sont utilisés pour l'élimination des effluents, ils doivent avoir une certification les autorisant à manipuler et traiter les produits dangereux.

14. Maintenance

14.1 Le fonctionnement efficace et sûr d'une installation traitant des matières dangereuses est dépendant de l'exécution d'une maintenance régulière afin de s'assurer que tous les paramètres restent dans leurs tolérances spécifiées. Voir *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials (1)* ou les séries de rapports techniques de l'OMS N° 937, Annexe 2, la section 8.3 (2) pour plus de détails sur la maintenance.

15. Qualification and Validation

15.1 La qualification et la validation du système doivent être effectuées comme cela est décrit dans les autres guides de BPF.

16. Références

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated ed. Good manufacturing practices and inspection.* Geneva, World Health Organization, 2007.

2. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 937).

3. *Health Canada: Laboratory biosafety guidelines*, 3rd ed. Ottawa, Health Canada, 2004.

4. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report.* Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 957).

5. ISO: International Standard. *Clean rooms and associated controlled environments. ISO 14644.* Geneva, International Organization for Standardization.

Acknowledgement

The translation of this Annex has been produced with the financial assistance of the European Union.