

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

Contrôles microbiologiques dans les utilités gaz pharmaceutiques

Guillaume LEDOUX
Corinne COMPS

28 novembre 2019

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

les utilités gaz pharmaceutiques

- Contexte Industriel
- Référentiels
- Spécifications
- Conceptions : points de vigilance
- Contrôles / Qualifications
- Equipements de contrôles et méthodes
- Retour d'expérience
- Conclusion



● Introduction :

*Comme ingrédient ou comme utilité
(fluide de transfert ou d'inertage),
la qualité du gaz en contact avec le produit doit
être maîtrisée
au même titre que les matières premières, les
eaux pharmaceutiques
ou l'environnement direct.*

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr**Textes :**

CSP Article L5138-3 : Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent.

Décret n° 2008-109 du 5 février 2008 : Les fabricants de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1 peuvent sous-traiter au fabricant d'une matière première à usage pharmaceutique entrant dans la composition de leurs médicaments tout ou partie des contrôles de cette matière première tels que prévus par le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement, à l'exception de son identification, dans un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5, leurs obligations respectives et précise les conditions de transport et de stockage intermédiaires de ces matières premières.

BPF – Chapitre 5 – PRODUCTION

Point 5.30 : Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière

BPF – ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

Point 21 : Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.



Textes :

EU-GMP – 5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting materials as described in the marketing authorization dossier. They can utilize partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing of each batch according to Annex 8. première.

EU-GMP – 5.33 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material.

EU-GMP – Point 21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same defined quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery.

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

Textes :

- CONSEQUENCES DRAFT NOUVELLE ANNEXE 1 :

- 7.19 Gaz comprimés et systèmes à vide :

- Les gaz comprimés qui entrent en contact direct avec les surfaces primaires du produit / récipient doivent être d'une pureté chimique, particulaire et microbiologique appropriée, exempts de huile avec la spécification de point de rosée et, le cas échéant, conforme aux exigences des monographies de pharmacopée. Les gaz comprimés doivent être filtrés à travers un filtre stérilisant (avec une taille de pore nominale maximale de 0,22 μm) au point d'utilisation.

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

- Utilisation des gaz dans les process critiques (contact produit)
- Peu ou pas de textes aidant à la mise en place d'une stratégie d'implémentation des contrôles
contrairement à d'autres utilités: Eau Pour Préparation Injectable, Eau Purifiée, traitement d'air...

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulaires, microbiologiques et chimiques

● Spécifications

- **Choix du référentiel**
- **Comptage particulaire :**
 - Classification du local selon ISO 14644-1 et/ou Grades A à D, selon BPF, LD1
- **Contrôle microbiologique :**
 - Surveillance microbiologique en activité
- **Physico-chimie :**
 - monographies des pharmacopées, normes...

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Comptage particulaire :

- Classification du local ou de l'équipement : le gaz utilisé doit respecter a minima les spécifications de la zone dans laquelle il est introduit

	EN ACTIVITÉ	
	<u>Classe nombre maximal autorise de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</u>	
-	≥ 0.5 µm (D)	≥ 5 µm (D)
<u>A</u>	3520	20
<u>B</u>	352000	2900
<u>C</u>	3520000	2900
<u>D</u>	NON DÉFINI	NON DÉFINI

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

Comptage microbiologique :

- le gaz utilisé doit respecter a minima les spécifications de la zone dans laquelle il est introduit

LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE

<u>CLASSE</u>	<u>ECHANTILLON D'AIR</u> <u>UFC/M³</u>
<u>A</u>	<u>≤1</u>
<u>B</u>	<u>10</u>
<u>C</u>	<u>100</u>
<u>D</u>	<u>200</u>

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

● Spécifications physico-chimiques

➤ Azote

- Choix du référentiel
 - Pharmacopées européenne, américaine et japonaise

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

● Exemple de choix des spécifications

➤ Azote

- Fabrication d'un produit injectable en classe A avec inertage à l'azote

Analyse de risques

- ❖ Mise en place de filtres 0,22 μm
- ❖ Physico-chimie : selon la Ph. Eur.
- ❖ Microbiologie : classe A ($<1 \text{ UFC}/\text{m}^3$)
- ❖ Comptage particulaire : classe A (3520 part. $\geq 0,5\mu\text{m}$ et 20 part. $\geq 5\mu\text{m}$)

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

➤ Air Comprimé Process

Il existe de nombreux référentiels:

- Série de Norme ISO 8573 (parties 1 à 9)
- Guide ISPE Process gases 2011
- **Les BPF**

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

ISO 8573	1	2	3	4	5	6	7	8
Particules	$\leq 10 \text{ p.}$ $\leq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$\leq 100 \text{ p.}$ $\leq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$\leq 1000 \text{ p.}$ $\leq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$\leq 10000 \text{ p.}$ $\leq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$\leq 100000 \text{ p.}$ $\leq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	≤ 5 mg/m^3	≤ 10 mg/m^3	> 10 mg/m^3
Humidité (Point de rosée)	$\leq -70^\circ\text{C}$	$\leq -40^\circ\text{C}$	$\leq -20^\circ\text{C}$	$\leq 3^\circ\text{C}$	$\leq 7^\circ\text{C}$	$\leq 10^\circ\text{C}$	$\leq 0,5$ g/m^3	≤ 5 g/m^3
Traces d'huile (aerosol)	$\leq 0,01$ mg/m^3	$\leq 0,1$ mg/m^3	≤ 1 mg/m^3	≤ 5 mg/m^3	> 5 mg/m^3	-	-	-
Micro-organismes viables	Optionnel (ex $< 5 \text{ ufc}/\text{m}^3$)					-	-	-
Autres polluants gazeux	Optionnel (hydrocarbures $< 3 \text{ mg}/\text{m}^3$, $\text{SO}_2 \leq 0,01 \text{ mg}/\text{kg}$, $\text{CO}_2 \leq 1 \text{ mg}/\text{kg}$, $\text{CO} \leq 0,1 \text{ mg}/\text{kg}$)					-	-	-

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

BPF Union Européenne

- Normes sur la classification de la propreté de l'air environnemental des salles propres
- Contamination particulaire
- Bio-contamination

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Comparaison entre ISO8573, BPF et Guide ISPE

name	Air comprimé
reference	NF ISO 8573-1
périmètre	Secteurs industriels (ex : transmission pneumatiques)

Exemple pour produit stérile : Annexe 1 ISPE
ISPE Good Practice Guide : process Gases pharmaceuticals manufacturing applications

Annexe 1 : Produit stérile
BPF

Classe	Nbre max de Particules par metre cube		
	0,1µm < d ≤ 0,5µm	0,5µm < d ≤ 1,0 µm	1,0µm < d ≤ 5,0µm
0	plus stricte que classe 1	plus stricte que classe 1	plus stricte que classe 1
1	≤20000	≤ 400	≤ 10
2	≤400000	≤6000	≤ 100
3	Non spécifié	≤90000	≤ 1000
4	Non spécifié	Non spécifié	≤ 10000
5	Non spécifié	Non spécifié	≤ 100000

Particulate total
air after the final filter ≥ 0,5µm : ≤ 100 part/ft3 (environ 3500 part/ m3)

Comptage particulaire		
Classe d'air en activité	0,5 µm	5 µm
A	3520	20
B	352000	2900
C	3520000	29000
D	-	-

Classe	Point de rosée sous pression °C
0	plus stricte que classe 1
1	≤ -70
2	≤ -40
3	≤ -20
4	≤ +3
5	≤ +7

Moisture content
≤ -40°C

No specified

Classe	Concentration en huile totale mg/m3
0	plus stricte que classe 1
1	≤ 0,01
2	≤ 0,1
3	≤ 1
4	≤ 5
5	> 5

Hydrocarbon levels
≤ 0,1 mg/m3

No specified

Classe	Polluants microbiologique
0	Facultative - valeur mesurée selon ISO 8573-7
1	
2	
3	
4	
5	

Particulate viable
air after the final filter ≤ 0,03 cfu/ft3 (environ 10 CFU/m3)

Classe d'air en activité	Echantillon d'air UFC / m3
A	< 1
B	10
C	100
D	200

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

- Les normes BPF et Le guide ISPE sont des référentiels spécifiques à l'industrie pharmaceutique contrairement à la norme ISO 8573 qui est aussi applicable aux autres secteurs industriels.
- Le choix des spécifications doit donc se faire à l'aide de ces 2 référentiels (BPF et GUIDE ISPE)

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

ISO 14698 (part 1 et 2) – Biocontamination

- Normes sur la maîtrise de la biocontamination des salles propres
- Cette norme ne donne pas de limite de classification ni d'acceptation

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

• Quand réaliser les contrôles ?

- **Qualification initiale**
 - du réseau
 - production
 - prestataire
- **A réception du gaz si livré :**
 - Contrôle documentaire/Délégation de contrôle
- **En routine pour le gaz produit (Monitoring)**

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulaires, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

● Qualification périodique

➤ Sur base des résultats de QP initiale

- déterminer un plan de contrôle de routine pour réaliser des prélèvements à une fréquence définie sur les points d'utilisation en intégrant bien le point de départ réseau.

- Analyse de risque et plan de prélèvement du monitoring à mettre à jour en fonction de la QP périodique,
En cas de modification de l'installation ou d'intervention sur le réseau

- Certains paramètres peuvent être monitorés 24H/24H: HR, pression, particulaire, teneur en huile



- **Utilisation en zone classée**
 - Vérifier la contamination particulaire et l'aérobiocontamination selon les exigences de la classe de la zone (indépendamment de l'utilisation)
- **Remarque : un gaz utilisé comme fluide technique en zone classée devra être contrôlé sur les paramètres de contamination particulaire et aérobiocontamination**
(prévention du risque de contamination de la zone par une source extérieure)

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulaires, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

METHODES DE CONTROLES

- L'analyse est effectuée selon la norme « ISO 21501-4 : Détermination de la distribution granulométrique – méthode d'interaction lumineuse de particules uniques – Partie 4 : Compteur de particules en suspension dans l'air dispersé pour espace propre ».
- Le comptage est effectué sur les particules de 0,5 microns et 5,0 microns.

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Impaction

- Suivant l'appareil choisi, le prélèvement sera réalisé :
 - soit avec des bandelettes de géloses
 - Soit avec des boites de pétri
- Dans les 2 cas, la recherche de bactéries et de levures/moisissures sera réalisée.
- Incubation en conditions aérobies et anaérobies



Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulaires, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Réglementation Microbiologie

- Pas toujours de référentiel adapté
- Selon la classification du local ou de l'équipement, le gaz doit respecter les spécifications de la zone dans lequel il est introduit
- La qualité particulaire et microbiologique des gaz doit être maîtrisée :
 - Selon les règles de BPF
 - Suivre les normes sur la classification de la propreté de l'air des salles propres

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

Réglementation Microbiologie

● Contamination particulaire

- Série de Norme ISO 14644 (part. 1 à 4)
- BPF de l'Union Européenne

● Bio contamination

- Série de Norme ISO 14698 (part. 1 & 2)
- BPF de l'Union Européenne

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Bonnes Pratiques

● Conservation, conditions et temps de transport avant mise en incubation

- La mise en incubation doit être réalisée le plus rapidement possible après le prélèvement
- Les géloses sont conservées au froid avant analyse avec un transport en glacière
- Pas d'exigences normatives en terme de délais entre le prélèvement et la mise en incubation.
 - Cependant, il faut être capable de démontrer que le transport n'a pas d'incidence sur le résultat obtenu.
 - Délai entre prélèvement et la mise en incubation peut être de l'ordre de 6 à 12 heures.
 - Exemple de protocole : transport de géloses contaminées et comparaison des résultats avant et après.

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Bilan et retour d'expérience

● Maîtrise des réseaux de distribution:

- Le réseau = source potentielle de contamination (particules, bio contamination et HR)

- Vigilance à avoir sur:
 - ✓ choix des matières réseaux et instrumentation et ou tout autre éléments intégrés au réseau, méthode d'assemblage des réseaux
 - ✓ calorifugeage des réseaux (notamment les passages extérieurs)
 - ✓ filtration aux points d'utilisation pour certains types de produits
 - ✓ Prise d'échantillons

- Identification des réseaux (nature, sens...)
- Plan à jour disponible: maîtrise de qui utilise quelle utilité

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulaires, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Bilan et retour d'expérience

- Plan de maintenance adapté sur les producteurs (Air Comprimé, Air Comprimé Process et N2) et sur les réseaux.
- Création de ce plan en tenant compte des recommandations constructeurs mais aussi de votre utilisation et mode de consommation, historique des installations
- Garantir le bon fonctionnement et la pérennité de l'installation via suivi de paramètres: relevés de compteurs horaires, débit, pression, HR...
- Interventions tracées: Bon d'intervention ou via GMAO
- Attention aux changements non à l'identique => change control/ analyse de risque/Qualifications
- Métrologie sur l'instrumentation qui permet de contrôler les paramètres critiques: teneur en azote, HR, pression....

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particuliers, microbiologiques et chimiques



Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Les gaz pharmaceutiques

- Bien définir en amont via URS, les besoins en termes de performance
- Etre vigilant à la conception : choix des producteurs et conception du réseau
- Ne pas négliger l'activité de maintenance: activité extrêmement critique qui garantit le bon maintien de la performance de l'installation sur la durée
- Qualification périodique et monitoring => surveillance
- Requalification => en cas de modification, Change Control et analyse d'impact pour déterminer les tests à faire

Quels sont les enjeux de la maîtrise de la contamination ?

Aspects particulières, microbiologiques et chimiques

ASPEC - info@aspec.fr
www.aspec.fr

SOFITEL LYON BELLECOUR

Position des autorités de santé

- Retour d'expérience
- Focus lors des inspections :
- Maîtrise de la qualité des gaz approvisionnés
 - Audit / certificat d'analyse / identification à réception
- Maîtrise de la qualité des gaz produits et des réseaux
 - Contrôle aux points d'utilisation selon l'analyse de risque.
- Maîtrise de la qualité microbiologiques du réseau :
 - Identification de toutes les bactéries présentes à T0 pour connaître et suivre dans le temps la flore microbienne du réseau.