

Nettoyage et désinfection - Surveillance de l'environnement

Vos objectifs:

A la fin de la leçon, vous devriez être capable de reconnaître les équipements de surveillance de l'environnement.

Bien que les micro-organismes soient courants dans l'environnement de fabrication, il est important de les garder sous contrôle, en particulier pendant les étapes critiques. Afin de s'assurer que l'environnement de fabrication est propre et que les micro-organismes qui s'y trouvent restent dans des limites acceptables, Biogen procède à des contrôles réguliers de l'environnement et des équipements.

Le 21 CFR stipule que les locaux de fabrication des médicaments doivent être d'une taille et d'une conception appropriées, de manière à faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon fonctionnement. En outre, des systèmes de contrôle doivent être mis en place pour prévenir la contamination au cours des opérations aseptiques, ce qui inclut un système de surveillance des conditions environnementales.

Surveillance de routine

La surveillance de routine fournit des données qui sont utilisées pour détecter la possibilité d'une tendance à la détérioration de l'environnement ou de l'utilité au fil du temps. Les conclusions tirées des données collectées permettent de définir de nouvelles procédures, d'affiner les procédures existantes, de déterminer les intervalles de maintenance des équipements et de lancer d'autres processus de surveillance.

- **La surveillance statique** est effectuée soit après la construction ou la modification initiale, soit après l'assainissement d'une pièce. Il est destiné à établir les conditions de base de l'installation et se concentre sur les performances du système d'air en l'absence d'activité de routine dans la pièce.
- **La surveillance dynamique** est effectuée pendant les périodes d'utilisation de routine, lorsque le personnel et les matériaux sont présents et lorsque l'équipement est en fonctionnement. Les résultats de la surveillance dynamique servent de base à l'établissement des niveaux **d'alerte** et **d'action**.

Pendant la surveillance de routine, l'environnement ou l'utilitaire surveillé peut occasionnellement ne pas se conformer aux résultats attendus. En fonction de la gravité et de la durée de la sortie (écart par rapport à un cours attendu), deux réponses différentes sont définies :

- Les valeurs du niveau **d'alerte** se situent légèrement en dehors de la plage de propreté **tolérable**. Aucune intervention n'est requise, mais comme ce niveau peut indiquer des problèmes potentiels, une observation plus approfondie est nécessaire.

- Les valeurs de niveau **d'action**, qui comprennent une série de valeurs de niveau d'alerte, se rapportent à des niveaux qui se situent en dehors de la plage **adéquate de propreté**. Les valeurs de niveau d'action exigent tout simplement une enquête et/ou une intervention immédiate.

Zones de surveillance

Les zones propres de Biogen sont classées en fonction (1) de l'importance de l'exposition du produit à l'environnement, (2) de l'importance de la tenue du personnel et (3) du degré d'asepsie requis.

Biogen utilise également une approche à zones multiples, selon laquelle plus d'une zone dans un secteur est surveillée. La fréquence de surveillance, ainsi que les limites particulières et microbiennes, diffèrent dans chaque zone. Des protocoles et des procédures distincts sont spécifiés pour chaque zone opérationnelle dans les SOPs de surveillance spécifiques à une zone donnée.

Types de surveillance:

Surveillance des utilitaires

Les utilitaires comprennent généralement un élément de production/génération et un système de distribution. Chez Biogen, les utilitaires comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Système d'eau purifiée
- Système WFI
- Système de vapeur propre
- Système de glycol
- Système de chauffage, ventilation et climatisation (HVAC)

Ces systèmes sont surveillés selon un calendrier rotatif défini pour chaque système.

Surveillance de l'eau

Selon l'USP (U.S. Pharmacopeia), les molécules organiques et autres contaminants peuvent être introduits dans le système d'eau soit à partir de l'eau de source, soit à partir des matériaux du système de purification et de distribution.

Le contrôle de routine de l'eau de distribution et de l'eau purifiée à Biogen comprend la collecte d'échantillons sur lesquels des tests de COT sont effectués.

Le carbone organique total (COT) est une procédure d'analyse qui mesure la matière organique totale présente dans un échantillon. Le COT est un moyen utile de mesurer la

pureté de l'eau. L'échantillonnage du COT est un processus sensible. Ainsi, par exemple, pour l'échantillonnage du COT, on ne désinfecte ni les gants ni les récipients d'échantillonnage avec de l'alcool à 70 %, car l'alcool est un composé organique ; tout résidu d'alcool donnerait donc une lecture positive du COT.

Des flacons de COT spécialement nettoyés sont utilisés pour collecter des échantillons de 40 millilitres. Ces flacons doivent être manipulés avec soin afin de ne pas compromettre l'échantillon. Il faut suivre les procédures d'échantillonnage et de documentation du COT décrites dans les procédures opératoires normalisées.

Prélèvement d'air viable

Biogen utilise plusieurs dispositifs différents pour l'échantillonnage de l'air. Les techniciens utilisent généralement un **échantillonneur d'air** manuel alimenté par des batteries. Cet appareil est nettoyé avec une solution d'alcool à 70 % avant l'échantillonnage.

L'opérateur place des **plaques de contact** dans les fentes de retenue de l'échantillonneur d'air et aspire le volume d'air spécifié, généralement 320 litres. Les plaques de Trypticase Soy Agar (TSA) sont utilisées pour l'échantillonnage de routine. Les plaques de Sabouraud Dextrose Agar (SDA) sont utilisées pour l'échantillonnage des levures et des moisissures.

Les plaques sont retirées et envoyées au QC (Quality Control), où elles sont placées dans un incubateur. Après incubation, le QC compte le nombre de colonies qui apparaissent à la surface de la gélose. Les résultats sont comparés aux niveaux d'alerte pour déterminer si un niveau de contamination a été dépassé.

Veuillez suivre les procédures d'échantillonnage de l'air et de documentation décrites dans les SOPs.

Échantillonnage de l'air sous forme de particules

Les particules sont des substances mobiles et étrangères, autres que les gaz, qui ne peuvent pas être analysées chimiquement en raison de leur composition hétérogène.

Les échantillonneurs de particules dans l'air collectent les particules sur un filtre, dont les composants peuvent ensuite être analysés. Les résultats sont comparés aux niveaux d'alerte afin de déterminer si un niveau a été dépassé.

Il faudra suivre les procédures d'échantillonnage de l'air et de documentation décrites dans les modes opératoires normalisés.

Plaques de décantation

Les plaques de décantation contiennent de la gélose trypticase-soja (TSA). Elles sont généralement utilisées pour contrôler les surfaces des postes de travail à flux d'air laminaire

horizontal, des enceintes de sécurité biologique ou d'autres surfaces de la salle blanche pendant les opérations.

Les plaques à température ambiante sont placées face vers le bas sur la surface. La durée maximale d'exposition est de 1 heure par plaque. À la fin de l'opération ou à l'heure de fin, la plaque est recouverte et envoyée au QC, où elle est incubée. Après la période d'incubation, le QC détermine si le nombre de colonies bactériennes se situe dans les limites appropriées.

Il faut toujours suivre les procédures d'échantillonnage et de documentation appropriées décrites dans les SOPs.

Surveillance des surfaces viables

Les plaques RODAC (Replicate Organism Detection and Counting) sont utilisées pour le contrôle du personnel et des surfaces.

Les plaques TSA sont utilisées pour le contrôle de routine des surfaces et du personnel.

Les plaques de Sabouraud Dextrose Agar (SDA) sont utilisées pour l'échantillonnage des levures et des moisissures.

La gélose des plaques à température ambiante est pressée contre la surface du site d'essai et retirée. La plaque est recouverte et envoyée au QC où elle est incubée. Après la période d'incubation, le QC détermine si le nombre de colonies de bactéries, de moisissures ou de levures se situe dans les limites appropriées.

Il faut suivre les procédures d'échantillonnage et de documentation appropriées décrites dans les modes opératoires normalisés.

Surveillance du personnel

La surveillance du personnel est effectuée lors de l'asepsie des opérations critiques, qui sont réalisées dans des postes de travail à flux laminaire horizontal ou dans des enceintes de sécurité biologique.

Le bout des doigts gantés de l'opérateur est placé sur la plaque TSA à température ambiante. La plaque est recouverte et envoyée au QC où elle est incubée. Après la période d'incubation, le QC détermine si le nombre de colonies bactériennes se situe dans les limites appropriées.

Il est nécessaire de suivre les procédures appropriées d'échantillonnage et de documentation décrites dans les procédures opératoires normalisées.

vidéo : <https://youtu.be/F9K8DAupOFg>

Surveillance des gaz toxiques

Chez Biogen, la surveillance des gaz toxiques se fait généralement dans les endroits suivants :

- Les chambres froides, où des gaz asphyxiants sont utilisés et où il existe un risque de manque d'oxygène,
- Les zones fermées où sont stockés des liquides cryogéniques,
- les zones où se trouvent des refroidisseurs et où il existe un risque de fuite de réfrigérant.

Le personnel qui travaille dans des zones où des moniteurs de gaz en continu sont installés doit être formé, par son superviseur, à reconnaître les conditions de défaut, de mise en garde, d'avertissement et d'alarme associées à l'équipement de surveillance des gaz.